



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



## TESIS DOCTORAL

---

**Evolución del melanoma en la Dirección Asistencial Norte  
(antigua Área V) de la Comunidad de Madrid  
a lo largo de 25 años (1990-2014):  
influencia de nuevas estrategias de diagnóstico precoz**

---

**-MARTA FEITO RODRÍGUEZ-**

Madrid, 2017

---

Tesis Doctoral realizada en el Departamento de Medicina de la  
Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección de los Doctores  
D. Matías Mayor Arenal y Dña. Dulce María Arranz Sánchez que para la  
obtención del grado de Doctor presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía  
**Marta Feito Rodríguez**

---

# AGRADECIMIENTOS

*A mis directores de tesis, la Dra. Dulce Arranz y el Dr. Matías Mayor, por la inestimable ayuda, interés y disponibilidad demostradas en todo momento y que han sido fundamentales en el desarrollo de esta tesis doctoral.*

*Al Dr. Ángel Pizarro, gran impulsor de esta tesis y sin cuyas ideas, comentarios y conocimientos no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo. Gracias por todo el tiempo invertido en este proyecto.*

*A D. José Luis Valencia Delfa, profesor de la Escuela Universitaria de Estadística de la Universidad Complutense de Madrid, por su ayuda en el análisis estadístico.*

*Al que ha sido todo un "padre hospitalario" para mí y un modelo a seguir, el Dr. Mariano Casado. Por tus clases en la Universidad escogí la Dermatología y hacer la residencia en el Hospital La Paz. Gracias por tu apoyo constante y por inculcarnos el rigor científico, la honestidad, el respeto al paciente y al trabajo de los demás y por transmitirnos que con cariño y buen hacer podemos conseguir cuanto nos proponamos.*

*Al Dr. Raúl de Lucas, por su optimismo inagotable que siempre arranca una sonrisa y transforma lo negativo en positivo. Gracias por enseñarme a tratar a nuestros pacientes con tanto cariño y a no perder nunca la ilusión de emprender nuevos proyectos.*

*A las Dras. Elena Sendagorta y Cristina Gómez, grandes amigas que me he encontrado en la Dermatología y con las que he compartido muchas alegrías y muy buenos momentos desde nuestros inicios. Siempre seremos las "12 + 3" aún en la distancia.*

*Al Dr. Pedro Herranz y la Dra. Carmen Vidaurrázaga, auténticos motores del Servicio de Dermatología del Hospital La Paz que me han brindado constantemente su apoyo personal y profesional, y al resto de mis compañeros adjuntos y residentes. Por los desayunos tras las sesiones sin que falten las tostadas con jamón, tomate y café, por los viajes y congresos, por las risas que hemos compartido juntos y por el entusiasmo que contagiáis en el día a día. Trabajar a vuestro lado es sinónimo de éxito seguro.*

*Al Dr. Ricardo Ruiz, del que he aprendido y con el que he aprendido el espíritu de innovar en la Dermatología y la pasión por el trabajo bien hecho.*

*A las Dras. María Beato y Elena Ruiz, porque siempre obtenemos un sí por respuesta cuando os pedimos colaboración para nuestros proyectos. Gracias por vuestra amistad y compañerismo, y por hacer del Servicio de Anatomía Patológica nuestra segunda casa en el Hospital La Paz.*

*A Pilar Ruiz, por su gran disposición, calidad y eficacia en el trabajo, y por la ayuda en el diseño y la maquetación de esta tesis doctoral.*

*A todos aquellos compañeros, amigos y familiares que de forma directa o indirecta han sido partícipes de esta tesis. Gracias por vuestro apoyo y cariño incluso desde la distancia.*

*A los auténticos protagonistas de este trabajo y con los que tantos momentos vivimos, nuestros pacientes.*



*A Claudia y Jorge, mi pequeñina y mi curinino, porque con vosotros he descubierto lo que es querer sin límites y de manera incondicional. Sois lo mejor que me ha pasado en la vida.*

*A Iván, por estar siempre a mi lado y creer en mí, alegrarte, ilusionarte (y desesperarte) conmigo. Por todos los momentos de complicidad, y por la paciencia infinita que has tenido en estos meses. Sin ti nada de esto sería posible.*

*A mis padres, que me lo han dado TODO. Vuestro cariño, consejos y apoyo continuo han sido la base para alcanzar todos aquellos objetivos que me he ido proponiendo a lo largo de estos años. No me puedo imaginar mejores padres que vosotros.*

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Panorama actual del melanoma .....</b>	<b>25</b>
1.1.1 Epidemiología .....	25
1.1.2 Factores de riesgo. ¿Quién tiene melanoma? .....	30
1.1.3 Clasificación clinicopatológica .....	33
1.1.4 De las mutaciones a la medicina”.- Hacia una clasificación molecular .....	36
1.1.5 Diagnóstico en melanoma .....	37
1.1.6 Estadaje actual del melanoma y factores pronósticos .....	39
1.1.7 Más allá de la biopsia de ganglio centinela, ¿qué pruebas diagnósticas son necesarias para completar el estudio de extensión? .....	46
1.1.8 Tratamiento .....	47
1.1.9 Seguimiento dermatológico y extracutáneo .....	51
<b>1.2 Diagnóstico precoz en melanoma .....</b>	<b>52</b>
1.2.1 ¿Por qué es importante? .....	52
1.2.2 Estrategias clínicas para un diagnóstico precoz .....	54
1.2.3 Nuevas tecnologías para el diagnóstico precoz .....	56
1.2.4 Cribado de melanoma, ¿sí o no? .....	61
1.2.5 Escenarios para el cribado .....	64
1.2.6 ¿A quién se debe dirigir el cribado? .....	70
1.2.7 Y sin olvidarnos de .....	71
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
<b>3.1 Pacientes y tumores .....</b>	<b>79</b>
<b>3.2 Esquema de trabajo .....</b>	<b>87</b>
<b>3.3 Estudio estadístico .....</b>	<b>89</b>

<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
<b>4.1 Características globales de los melanomas cutáneos extirpados en el Hospital Universitario La Paz (HULP) y Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) entre los años 1990-2014.....</b>	<b>93</b>
4.1.1 Número de casos y distribución por sexo y edad.....	93
4.1.2 Espesor de Breslow y Niveles de Clark .....	94
4.1.3 Tamaño de la lesión.....	94
4.1.4 Localización anatómica.....	95
4.1.5 Tipo histológico.....	95
4.1.6 Relación entre el sexo y otras características clinicopatológicas .....	95
4.1.6.1 Edad.....	95
4.1.6.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	95
4.1.6.3 Tamaño de la lesión.....	96
4.1.6.4 Localización anatómica.....	96
4.1.6.5 Tipo histológico.....	96
4.1.7 Relación entre la edad y otras características clinicopatológicas ....	96
4.1.7.1 Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	96
4.1.7.2 Tamaño de la lesión.....	97
4.1.7.3 Localización anatómica.....	97
4.1.7.4 Tipo histológico.....	98
<b>4.2 Características de los melanomas según el periodo temporal de extirpación. Análisis de los cambios con el paso del tiempo .....</b>	<b>98</b>
4.2.1 Edad y sexo .....	99
4.2.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	99
4.2.3 Tamaño .....	100
4.2.4 Localización anatómica.....	100
4.2.5 Tipo histológico.....	100

<b>4.3</b>	<b>Características de los melanomas según el ámbito asistencial en el que se decidió su extirpación .....</b>	<b>101</b>
4.3.1	Edad.....	101
4.3.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	101
4.3.3	Tamaño de la lesión.....	102
4.3.4	Localización anatómica.....	103
4.3.5	Tipo histológico.....	103
<b>4.4</b>	<b>Características de los melanomas extirpados sin sospecha diagnóstica específica de melanoma .....</b>	<b>103</b>
4.4.1	Comparación entre los melanomas extirpados con/sin sospecha diagnóstica.....	104
4.4.1.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	104
4.4.1.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	104
4.4.1.3	Tamaño de la lesión.....	105
4.4.1.4	Localización anatómica.....	105
4.4.1.5	Tipo histológico.....	105
4.4.2	Características de los melanomas extirpados sin sospecha en los distintos periodos .....	105
4.4.2.1	Número de casos y distribución por edad y sexo. ....	105
4.4.2.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	106
4.4.2.3	Tamaño de la lesión.....	106
4.4.2.4	Localización anatómica.....	107
4.4.2.5	Tipo histológico.....	107
4.4.2.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	107

4.4.3	Características de los melanomas extirpados sin sospecha según el ámbito asistencial en el que se decidió la extirpación.....	107
4.4.3.1.	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	107
4.4.3.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	108
4.4.3.3	Tamaño de la lesión.....	109
4.4.3.4	Localización anatómica.....	109
4.4.3.5	Tipo histológico.....	109
4.4.3.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	109
<b>4.5</b>	<b>Características de los melanomas diagnosticados en la primera evaluación del paciente en la Consulta de Lesiones Pigmentadas (1995-2014) .....</b>	<b>110</b>
4.5.1	Características globales de este subgrupo .....	110
4.5.1.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	110
4.5.1.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	111
4.5.1.3	Tamaño de la lesión.....	111
4.5.1.4	Localización anatómica.....	111
4.5.1.5	Tipo histológico.....	111
4.5.1.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	112
4.5.	Comparación con el resto de melanomas no CLP de los periodos 2-5 (años 1995-2014) .....	112
4.5.2.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	112
4.5.2.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	112
4.5.2.3	Tamaño de la lesión.....	113
4.5.2.4	Localización anatómica.....	113
4.5.2.5	Tipo histológico.....	113
4.5.2.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	114

<b>4.6</b>	<b>Características de los melanomas en pacientes con múltiples nevos melanocíticos, diagnosticados en primera consulta o sucesivas en la CLP .....</b>	<b>114</b>
4.6.1	Características globales de este subgrupo .....	114
4.6.1.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	114
4.6.1.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	115
4.6.1.3	Tamaño de la lesión.....	115
4.6.1.4	Localización anatómica.....	115
4.6.1.5	Tipo histológico.....	115
4.6.1.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	116
4.6.2	Comparación con el resto de los melanomas de los periodos 3-5 (años 2000-2014) .....	116
4.6.2.1	Distribución por edad y sexo.....	116
4.6.2.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	116
4.6.2.3	Tamaño de la lesión.....	117
4.6.2.4	Localización anatómica.....	117
4.6.2.5	Tipo histológico.....	117
4.6.2.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	117
<b>4.7</b>	<b>Características de los melanomas detectados en CLP no advertidos por el paciente.....</b>	<b>118</b>
4.7.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	118
4.7.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark. Tamaño de la lesión.....	119
4.7.3	Localización anatómica.....	119
4.7.4	Tipo histológico.....	120
4.7.5	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	120

<b>4.8</b>	<b>Características de los melanomas de CLP no advertidos por el paciente segun las condiciones que motivaron su extirpación.....</b>	<b>120</b>
4.8.1	Distribución por sexo y edad.....	121
4.8.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	121
4.8.3	Tamaño de la lesión.....	122
4.8.4	Localización anatómica.....	122
4.8.5	Tipo histológico.....	123
4.8.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	123
<b>4.9</b>	<b>Características de los melanomas de CLP según el tipo de consulta al diagnóstico.....</b>	<b>123</b>
4.9.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	124
4.9.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	124
4.9.3	Tamaño de la lesión.....	125
4.9.4	Localización anatómica.....	126
4.9.5	Tipo histológico.....	126
4.9.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	127
<b>4.10</b>	<b>Características de los melanomas detectados en CLP no advertidos por el paciente según el tipo de consulta al diagnóstico.....</b>	<b>127</b>
4.10.1	Número de casos y distribución por edad y sexo .....	127
4.10.2	Espesor de Breslow y Nivel de Clark .....	128
4.10.3	Tamaño de la lesión.....	128
4.10.4	Localización anatómica.....	129
4.10.5	Tipo histológico.....	129
4.10.6	Diagnóstico clínico previo a la extirpación.....	130

<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>131</b>
<b>5.1 Análisis global de la serie y comparación por sexos. Resultados en conexión con otras series nacionales.....</b>	<b>133</b>
<b>5.2 Comparación de los melanomas por grupos de edad.....</b>	<b>136</b>
<b>5.3 Evolución temporal de los melanomas. Comparación por quinquenios.....</b>	<b>143</b>
5.3.1 Incidencia en aumento. ¿Aumentan los melanomas finos, los melanomas gruesos o ambos? .....	143
5.3.2 La importancia de diagnosticar melanomas finos .....	148
<b>5.4 Características globales de los melanomas extirpados sin sospecha y evolución temporal.....</b>	<b>150</b>
<b>5.5 Consideraciones sobre el ámbito asistencial de extirpación.....</b>	<b>152</b>
5.5.1 Características de los melanomas según el ámbito asistencial en el que se decidió su extirpación .....	152
5.5.2 Melanomas extirpados sin sospecha diagnóstica según el ámbito asistencial en el que se decidió la extirpación.....	156
5.5.3 El melanoma escribe su mensaje en la piel para que nosotros lo veamos.....	159
5.5.3.1 Importancia de la exploración cutánea completa en cualquier ámbito asistencial. ¿A quién debe ir dirigida? .....	159
5.5.3.2 Ayuda de los distintos dispositivos en el diagnóstico precoz. Elección del dispositivo: ¿en qué ámbito se puede usar cada dispositivo? .....	160
<b>5.6 Análisis de los melanomas detectados en la Consulta de Lesiones Pigmentadas.....</b>	<b>164</b>
5.6.1 Melanomas diagnosticados en la CLP que pasaron inadvertidos en una evaluación reciente en otros ámbitos.....	165
5.6.2 Melanomas finos detectados en CLP en pacientes con múltiples nevos .....	166



5.6.3	Características de los melanomas diagnosticados en CLP no advertidos por el paciente.....	169
5.6.4	Condiciones que motivaron la extirpación de los melanomas no advertidos en la CLP .....	171
5.6.5	Características de los melanomas según el tipo de consulta al diagnóstico: nuevo o en seguimiento .....	176
5.6.6	Aspectos prácticos sobre el seguimiento con Dermatoscopia Digital.....	183
5.6.6.1	¿Cuántas lesiones se deben monitorizar por paciente en el seguimiento con Dermatoscopia Digital? ..	183
5.6.6.2	¿Cada cuánto tiempo es recomendable explorar a estos pacientes?.....	185
5.6.6.3	Un punto débil: la adherencia al seguimiento..	186
5.6.6.4	¿Son costo efectivas las unidades especializadas de lesiones pigmentadas?.....	188
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>191</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXO I (TABLAS).....</b>	<b>197</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO II (GRÁFICAS) .....</b>	<b>225</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXO III (FIGURAS).....</b>	<b>251</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>271</b>

## ABREVIATURAS

<b>BGC</b>	Biopsia Ganglio Centinela
<b>CLP</b>	Consulta Lesiones Pigmentadas
<b>DD</b>	Dermatoscopia digital
<b>DG</b>	Dermatología General
<b>EPL</b>	Epiluminiscencia o dermatoscopia
<b>FCT</b>	Fotografía corporal total
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>LM</b>	Léntigo maligno
<b>LMM</b>	Léntigo maligno melanoma
<b>MES</b>	Melanoma extensión superficial
<b>Médicos no-D</b>	Médicos no-Dermatólogos
<b>MiS</b>	Melanoma in situ
<b>MLA</b>	Melanoma lentiginoso acral
<b>MM</b>	Melanoma
<b>MMII</b>	Miembros inferiores
<b>MMSS</b>	Miembros superiores
<b>MN</b>	Melanoma nodular

## 1. INTRODUCCIÓN



## **1.1 PANORAMA ACTUAL DEL MELANOMA**

El melanoma cutáneo ha pasado de ser un tumor relativamente infrecuente a principios del siglo XX a convertirse desde hace ya tiempo en un tumor común y una seria amenaza para la salud pública(1). En los últimos años se han hecho importantes avances en el entendimiento del melanoma, e incluso algunos autores hablan de un “renacimiento”(2), al haberse encontrado nuevos genes predisponentes y eventos somáticos clave, como la mutación en BRAF, con repercusión directa en el manejo terapéutico de este tumor(3)(4).

### **1.1.1 Epidemiología**

Epidemiológicamente, se remarcarán tres hechos fundamentales: a) Incidencia en aumento b) Estabilización de la mortalidad y c) Persistencia de los tumores gruesos en hombres mayores de 60 años.

La incidencia del melanoma cutáneo está aumentando más rápidamente que para cualquier otro tumor sólido(3)(5). De hecho, ha estado aumentando de forma constante desde mediados de los años 60 en la mayoría de poblaciones de piel clara, y se pronostica que continuará incrementándose al menos en las dos próximas décadas(6)(7).

Situaremos cinco escenarios para poder hacernos una idea de la magnitud del problema: Australia y Nueva Zelanda, Estados Unidos (USA), Europa y España. La incidencia más alta de todo el planeta se ha reportado en Australia y Nueva Zelanda, con más de 60 casos por 100.000 habitantes y año. En USA, se detectaron durante el periodo 2009-2013 21.8 nuevos casos de melanoma por 100.000 habitantes anuales(8). En Europa, la incidencia se ha ido incrementando de forma general y varía según las regiones, estando la tasa más alta anual en Suiza (15.3 casos por 100.000 en hombres y 15.5 casos por 100.000 en mujeres), Austria (21.5

casos por 100.000 en hombres y 17.5 casos por 100.000 en mujeres) y Noruega (16.1 casos por 100.000 en hombres y 15.7 casos por 100.000 en mujeres)(9). Los países del Sur de Europa reportan cifras más bajas (10 casos por 100.000 habitantes)(10). De todas formas, hay que tener en cuenta que sólo 20 de los 41 países europeos tienen buenos registros de tumores, por lo que cabe contemplar la posibilidad de que en algunos países el melanoma esté infrarreportado(1)(11).

Según los datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), la incidencia anual de melanoma en España se sitúa en una tasa anual ajustada a la población europea baja, de 6.14 en hombres y 7.26 en mujeres por 100.000 habitantes(12). Coincidiendo con la situación en otras localizaciones geográficas, la incidencia en España habría aumentado en las últimas dos décadas, basándonos en los registros de cáncer poblacional de algunas regiones de España (8-9 casos por 100.000 habitantes y año)(13)(14). Una revisión sistemática y metaanálisis recientemente publicados sobre la incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España cifra la tasa de incidencia de melanoma en 8.76/100.000 personas-año, y refleja la conocida diferencia en Europa tanto en el eje Norte/Sur como Este/Oeste, que oscila entre los 6 casos por 100.000 personas-año para el Este europeo, los 10 casos para el Sur de Europa y hasta los 19 casos por 100.000 personas-año en el Norte de Europa(15). No obstante, seguimos sin disponer de datos globales que muestren la auténtica magnitud del problema en España.

¿Y qué ocurre con la mortalidad provocada por el melanoma? El melanoma es la quinta causa de muerte en hombres y la séptima en mujeres en USA(16). Es responsable de la mayoría de muertes derivadas de cáncer cutáneo, aunque represente menos del 5% de todas las malignidades cutáneas. El número estimado de muertes por melanoma en USA en 2016 fue de 10.130 (2.7 muertes por 100.000 habitantes y año)(8). Sin embargo, a pesar de este panorama tan sombrío tiene una tasa de supervivencia a 5 años superior a otros cánceres, entre el 83-91.5%, según

el estudio EUROCARE-5 o el programa SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (1)(8)(17).

Trabajos recientes apuntan que el aumento en la tasa de incidencia no se sigue de la misma tendencia en la tasa de mortalidad, la cual se ha mantenido relativamente estable desde los años 80. En Australia, USA y ciertos países europeos, el aumento de la tasa de mortalidad en los años 70 y 80 se continuó de una estabilización desde principios de los 90, posiblemente fruto de un diagnóstico precoz y un diagnóstico de melanomas finos potencialmente curables (1)(3)(5)(18)(19). Los escasos estudios llevados a cabo en España en los últimos años también apuntan hacia esa dirección(13)(20)(21). En los últimos cuatro años, el número de muertes anuales por melanoma ha permanecido bastante estable en USA, aunque con tendencia hacia un incremento muy ligero(8). En vista de la creciente incidencia de la enfermedad y la estabilización de la mortalidad, se han citado como posibles causas un cribado extendido y la detección de tumores biológicamente menos agresivos con menor o clínicamente insignificante carga metastásica(19).

Sin embargo, no sólo aumentan los melanomas finos, sino que estudios llevados a cabo dentro del programa SEER en USA durante un periodo de 12 años han objetivado además un aumento significativo de los melanomas gruesos con un Breslow mayor de 4 mm(22), lo que va en contra del concepto de “melanoma epidémico” motivado por un sobrediagnóstico de melanoma(1). Estudios de otras áreas geográficas informan también de una mayor incidencia de tumores gruesos (Breslow mayor de 4 mm), particularmente en hombres, con una tendencia paralela en la mortalidad asociada(23)(24). La tasa de mortalidad en USA descendió en los años 90 en un 39% en mujeres y un 29% en hombres entre 20-44 años, pero se incrementó en un 70% y un 157% en hombres de entre 45-64 años y más de 65 años, respectivamente(1). Se ha postulado que el melanoma en los ancianos puede tener un comportamiento biológico diferente, contribuyendo esto a la mayor

incidencia y mortalidad observada en este grupo de edad. Comparados con otros grupos sociodemográficos, los varones de mayor edad tienden a presentar melanomas más gruesos, en fases más avanzadas, normalmente localizados en cabeza y cuello y frecuentemente de tipo nodular(1). El estatus socioeconómico bajo y el bajo nivel educativo también se han asociado a peor pronóstico(5)(22)(25). Así mismo, la supervivencia a 5 años para los pacientes hispanos y negros que desarrollan melanoma es consistentemente más baja que en caucásicos y tienden a presentar tumores más gruesos (Breslow  $>2$  mm)(26).

El cociente hombres/mujeres con melanoma varía entre los diferentes países. En países con alta incidencia, como Australia o USA, se ha objetivado un predominio en hombres(11)(27)(28). En Europa existe cierta variabilidad, ya que la mayoría de países del Norte y Oeste de Europa reportan más casos en mujeres, mientras que los países del Centro, Sur y Este de Europa reportan más casos en hombres(1).

La mayoría de casos se diagnostican entre los 55-64 años, siendo la edad media al diagnóstico de 63 años(8). Se han objetivado diferencias en cuanto a la incidencia de melanoma relacionadas con la edad(1). A pesar de la estabilización reportada en las cohortes más jóvenes en varios países, datos recientes en USA apuntan a un incremento alarmante del melanoma en mujeres jóvenes durante las tres últimas décadas(29), con un incremento en la tasa ajustada por edad desde el 8.1 en 1975 al 17.4 en 2008 para las mujeres, mientras que en los hombres la misma tasa de incrementó desde el 8.3 al 12.5, respectivamente(30)(31). Otro análisis reciente del programa SEER reveló que en el grupo de menores de 44 años las mujeres mostraban tasas de incidencia superiores, estando la mayor diferencia entre los 20-24 años. Los hombres exhibían mayores tasas de incidencia a partir de los 44 años. Esta diferencia no se observó para el cáncer de piel no melanoma, especulando que otros factores asociados al sexo, como el hormonal, pudieran tener un papel en el melanoma de debut temprano(32).



La localización más habitual para el melanoma en hombres es el tronco y en las mujeres son los miembros inferiores(33). No obstante, varía según la edad del paciente, afectando al tronco y extremidades en los pacientes más jóvenes y a cabeza y cuello en edades más avanzadas, tal y como se ha comentado previamente(1)(34). Incluso recientemente se ha reportado la predilección por el lado izquierdo de ciertos tumores cutáneos (incluyendo el melanoma), posiblemente relacionados con el escaso filtro a la radiación UV de las ventanillas de los automóviles(35).

En España, según datos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo, se han reportado 10.741 casos en un periodo de 15 años, con ligero predominio en mujeres (56.5% vs 43.5% en hombres)(12). Se observaron diferencias significativas entre géneros en cuanto al tipo histológico, apareciendo en mayor proporción el melanoma de extensión superficial en mujeres y el melanoma nodular entre los hombres. La edad media (57 años), así como la localización preferente en tronco y extremidad inferior, fueron similares a lo reportado en estudios llevados a cabo en otros países(12). Sin embargo, al no ser el melanoma una enfermedad de declaración obligatoria en España, los datos pueden no reflejar fielmente la situación del melanoma en España. Puig et al informan de un aumento de los melanomas invasores en los grupos de más edad, así como una estabilización en el grupo de 30-34 años y una tendencia a la disminución en el grupo de 25-29 años. Dicha tendencia en los grupos de menor edad podría explicarse por la gran cantidad de población inmigrante llegada de países con baja incidencia de melanoma, o ser consecuencia de la prevención(36). En cualquier caso, pocos trabajos analizan las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de los pacientes con melanoma, así como la posible existencia de variaciones sobre sus perfiles epidemiológicos respecto a las décadas anteriores.

1.1.2 Factores de riesgo. ¿Quién tiene melanoma?

A continuación, se resumen los principales factores de riesgo de melanoma(37) (38):

	Riesgo relativo de MM
<b>Genéticas:</b>	
Historia familiar fuerte (≥3 familiares primer grado)	35-70
Historia familiar débil	3
<b>Nevus</b>	
Múltiples nevos melanocíticos (>100)	11
Múltiples nevos atípicos	11
<b>Antecedentes personales de cáncer de piel</b>	
Melanoma previo	8.5
Cáncer de piel no melanoma previo	2.9
<b>Inmunosupresión</b>	
Pacientes trasplantados	3
Síndrome inmunodeficiencia adquirida	1.5
<b>Marcadores de sensibilidad solar</b>	
Fototipo I	1.7
Efélides faciales	2.5
Ojos azules	1.6
Pelo rojo	2.4
<b>Exposición a UV</b>	
Historia de quemaduras solares	2.5

Básicamente el riesgo de melanoma depende fundamentalmente de dos factores, genético y ambiental, que a menudo interactúan entre sí(3). Aproximadamente un 10% de los melanomas cutáneos ocurren en un marco familiar, con dos o más miembros afectados, lo cual apunta a que genes de baja prevalencia pero con alta

penetrancia están involucrados(39). Los alelos de alto riesgo con alta penetrancia suelen expresarse de modo autosómico dominante. Concretamente, la mutación germinal en CDKN2a explicaría un tercio de los melanomas familiares(40). Otros genes que confieren susceptibilidad a melanoma son CDK4, RB1, o MITF (que también predispone a cáncer renal), entre otros(41)(42). Sin embargo son los alelos de riesgo moderado o bajo, con alta prevalencia y baja penetrancia, los que explican frecuentemente los casos esporádicos de melanoma(40). Así, en un “paciente tipo” de melanoma con piel clara, pelo rubio o pelirrojo y ojos azules, genes como el MC1R interactuarían con factores ambientales, particularmente con la exposición al sol, y explicarían dicha susceptibilidad a melanoma(43).

Si bien muchas familias con predisposición a melanoma (aunque no todas), tienen múltiples nevos atípicos, los términos usados para designar a estas familias en las publicaciones médicas han sido variados, siendo de poca utilidad práctica y generando confusión. En general, la presencia de múltiples nevos en un individuo, atípicos o no (**Figura 1**), constituye un factor de riesgo importante de melanoma, independientemente de la historia familiar(37).

Bien conocido es el papel mutagénico directo de la luz UV en la patogénesis del melanoma(3). La razón principal del aumento en la incidencia del melanoma visto en años pasados pudo ser el incremento a la exposición solar (sobre todo intensa e intermitente) de individuos de piel clara(37)(44). El periodo de latencia desde el inicio de la carcinogénesis hasta la presentación clínica puede demorarse décadas, lo que explicaría por qué la incidencia siguió aumentando en algunos países. No obstante, en algunas áreas de alto riesgo, como Australia y Nueva Zelanda, y también en USA, se empieza a estabilizar la cifra(3). Dicha tendencia es más notable en adultos jóvenes (25-44 años), quizá en relación con diferentes hábitos de exposición solar(44). Es esperable que la mortalidad por melanoma decaiga conforme a la reducción progresiva a la exposición solar que están experimentando los niños de las últimas décadas(45).

Adicionalmente a los datos que muestran una relación causal directa entre daño por UV y melanoma, hay evidencias que apuntan a diferencias en el tipo de exposición solar(3). Whiteman DC et al, entre otros autores, postulan dos tipos de exposición solar con diferente escenario clínico de melanoma(46): a) exposición solar intensa e intermitente en tronco en pacientes jóvenes con alto número de nevos melanocíticos y que desarrollan un melanoma antes de los 51 años b) exposición solar crónica en pacientes más mayores con/sin historia previa de cáncer de piel no melanoma y escaso número de nevos melanocíticos, que desarrollan más frecuentemente melanoma en cabeza y cuello y léntigo maligno-melanoma. Justo en ese primer grupo es donde los melanomas portan más frecuentemente la mutación BRAF, con las implicaciones terapéuticas que esto conlleva y que se explicarán posteriormente(47)(48). También las cabinas de bronceado incrementan el riesgo de melanoma, incluso tras ajustar la exposición a la luz UV natural(49). En pacientes de raza negra y asiática, la radiación UV no parece ser un factor de riesgo importante, ya que la mayoría de sus melanomas se localizan en piel no expuesta al sol especialmente, incluyendo las palmas, plantas, región subungueal y mucosas(26).

Algunos estudios han reportado que el uso de fotoprotector podría incrementar el riesgo de melanoma y el número de nevos, motivado por una falsa sensación de seguridad que les permitiría a los individuos pasar más tiempo expuestos al sol(50). No obstante, un ensayo clínico randomizado publicado en 2011 encontró una menor incidencia de melanoma cuando el fotoprotector era utilizado de forma adecuada(51).

Por último, trabajos recientes apuntan a una asociación entre melanoma e historia previa de cáncer en la infancia, y por otro lado, con la enfermedad de Parkinson(1)(5)(52). También se ha reportado el efecto quimiopreventivo del café (no descafeinado)(53) y de los antiinflamatorios no esteroideos y aspirina, aunque un metaanálisis publicado en 2014 no corroboró los resultados previos en lo que a estos fármacos se refiere(54).

### 1.1.3 Clasificación clinicopatológica

La clasificación clinicopatológica de melanoma ha ido evolucionando desde que Clark(55) y McGovern(56), hace ya más de 40 años, propusieran las primeras clasificaciones. Actualmente hablamos de 4 tipos principales, como son el melanoma de extensión superficial (MES), melanoma nodular (MN), melanoma sobre léntigo maligno (LMM) y melanoma lentiginoso acral (MLA)(57) (**Figura 2**).

Es cierto que aunque ha habido detractores de esta clasificación(58)(59), en general resulta útil, ya que describe cuatro tipos de presentaciones clínicas y comportamientos biológicos bien diferenciados(57) y puede tener implicaciones para el tratamiento. Por ejemplo, el léntigo maligno suele presentarse como una mácula de pigmentación variada y bordes irregulares y mal definidos en la que los márgenes estándar pueden ser inadecuados. En este sentido, la cirugía de Mohs resulta superior a la cirugía convencional con márgenes de seguridad, especialmente en el caso de lesiones grandes, recidivadas y situadas en localizaciones anatómicas comprometidas(60).

Existen además otras variedades más infrecuentes y difíciles de diagnosticar (como el melanoma desmoplásico o el melanoma neurotrofo, entre otros) con presentaciones atípicas en forma de placa, nódulo, tumor o incluso lesiones polipoides(61)(62), así como melanomas de localización inicial extracutánea(57).

En comparación con los melanomas diagnosticados a finales del siglo XX se han hecho importantes avances en los melanomas diagnosticados en el siglo XXI, con detección más temprana del MES, pero no del MN. El MES suele ser más fino y no ulcerado al diagnóstico, al contrario que el MN(63). Normalmente los melanomas miden al diagnóstico más de 6 milímetros de diámetro, pero hay que ser cautos con las lesiones de menor tamaño, pues no son infrecuentes los casos de melanoma inferiores a 4-6 milímetros de diámetro(61). Se resumirán brevemente a continuación los aspectos más relevantes.

El MES, foco de muchas campañas de prevención y educación para la salud(57), continúa siendo la variedad más frecuente de melanoma según estudios recientes(64), representando aproximadamente el 30-60% de los casos(65). Suele aparecer en tronco y extremidades a una edad considerablemente más temprana que para otros tumores sólidos (cuarta o quinta década de la vida) en forma de una lesión de varios colores, irregular y de lento crecimiento (a lo largo de meses o años). Su fase de crecimiento radial es, por tanto, más corta en comparación con el léntigo maligno(65). Puede ser *de novo* o aparecer sobre una lesión melanocítica previa(57).

El MN, caracterizado por una fase de crecimiento vertical desde el inicio, tiende a escapar del diagnóstico precoz dada su presentación en forma de lesiones nodulares, polipoides u ocasionalmente pedunculadas de rápido crecimiento y coloración marrón oscuro o azul-negro. Con cierta frecuencia puede ser también amelanótico(5)(62). Supone sólo un 14% de todos los melanomas pero es responsable del mayor porcentaje de casos (37%) con evolución fatal(66). No es raro diagnosticarlo cuando ya tiene  $\geq 2$  mm de Breslow, particularmente en hombres de edad avanzada que no hayan sido explorados por un médico en los últimos 3 años(67).

El léntigo maligno es una variante de melanoma in situ que se desarrolla característicamente en áreas cutáneas sometidas al sol de forma continua en pacientes de edad avanzada(68). Puede tener un curso muy prolongado, de hasta varias décadas, antes de evolucionar a su forma invasiva, el LMM, en un 5-50% de los casos(60)(69). Supone el 4-15% de todos los melanomas(70), pero algunas series reportan una mayor frecuencia frente al MES (56% vs 29%)(71). Su incidencia está en aumento, y aunque los pacientes afectos son dos o tres décadas más mayores que aquellos que tienen un MES, hasta el 10% de los casos de las grandes series ocurre en menores de 40 años(68)(72). Asienta en cara y cuello en el 86% de los casos(57)(60)(73).

Los melanomas acrales son infrecuentes en poblaciones caucásicas (<10% del total de melanomas), pero son la forma más prevalente de melanoma en individuos de piel oscura. El MLA es la forma más frecuente de melanoma acral. Se desarrolla en palmas, plantas y región subungueal, con una fase de crecimiento radial lentiginosa sin elastosis solar (26)(74)(75)(76)(77)(78). Son más comunes en pies que en manos: en una serie escocesa publicada en 1997 sobre 9000 pacientes(79) la ratio fue de aproximadamente 8:1. Sus características son similares a las del MES, pero modificadas por una epidermis de mayor grosor y el estrato córneo de la piel palmoplantar. Las lesiones son normalmente muy pigmentadas, con un margen lateral irregular y un centro abigarrado multicolor. Suele presentarse a edades avanzadas y es común la presentación tardía, ya que mimetizan con frecuencia lesiones benignas (p.ej. verrugas vulgares, hematomas subcórneos) y muchos están ya ulcerados cuando el paciente consulta por ello(57)(75)(76)(77).

En la Tabla que mostramos a continuación se resumen otras variantes de melanoma diferenciadas de las cuatro variantes clásicas(65):

Melanoma desmoplásico y neurotrofo	Melanoma nevoide
Melanoma spitzoide	Melanoma equino
Melanoma sobre nevus congénito	Melanoma folicular
Melanoma mixoide	Melanoma verrucoso
Melanoma quístico	Melanoma schwannoide
Melanoma plasmocitoide	Melanoma vitiligo-like
Melanoma angiomatoide	Melanoma con sebocitos
Melanoma de partes blandas	Melanoma condroide

Algunos, como el melanoma verrucoso y el melanoma spitzoide resultan todo un reto diagnóstico clínico o histológico, pues pueden confundirse clínicamente con una queratosis seborreica (en el primer caso) o ser difíciles de diferenciar histológicamente de su homólogo benigno (en el segundo caso)(80)(81). El riesgo de desarrollar melanoma en los nevus congénitos de pequeño y mediano tamaño es

menor al 1%(82) (**Figura 3**). Es más, en tres estudios grandes de cohortes con pacientes con nevos melanocíticos congénitos de pequeño o mediano tamaño seguidos durante una media de 13.5 años, no se observó ningún melanoma. Sin embargo, en contraste con los nevos congénitos de pequeño y mediano tamaño, los melanomas que aparecen sobre nevos congénitos de gran tamaño y gigantes se desarrollan más frecuentemente en profundidad (dermis o tejido subcutáneo), dificultando más si cabe su detección. Basado en múltiples estudios prospectivos y retrospectivos, el riesgo de melanoma (cutáneo o extracutáneo) en estos nevos es inferior al 5%(82).

#### **1.1.4 De las mutaciones a la medicina”.- Hacia una clasificación molecular**

Aun cuando el diagnóstico de melanoma se haya establecido está suficientemente demostrado que no todos los melanomas son iguales. En este sentido, diferentes mutaciones han sido identificadas, suponiendo nuevas oportunidades de cara a la selección óptima de pacientes para diferentes tratamientos(40)(83)(84)(85)(86). De igual forma, en base a todos estos hallazgos diversos autores señalan diferentes subtipos de melanoma -melanoma en piel dañada o no por exposición solar acumulativa, acral, uveal, mucoso, desmoplásico, spitzoide, sobre nevus congénito y nevus azul-like- reforzando el impacto en el manejo clínico, sobre todo del melanoma metastásico (4)(87).

En concreto, la identificación de una mutación en el exón 15 del gen BRAF en el 40-60% de los melanomas ha sido un acontecimiento muy importante en el camino hacia una clasificación molecular. Aunque también se han identificado otras mutaciones somáticas, pocas han tenido impacto terapéutico hasta el momento actual. Por ello, a día de hoy muchos autores recomiendan que el algoritmo de los posibles test moleculares a realizar debe estar basado en la situación terapéutica presente. La mayor parte de las mutaciones en BRAF que ocurren en el exón 15 se producen por una sustitución de una valina en la posición 600 por un ácido glutámico (V600E), y sólo un 15-30% por sustitución por una lisina (V600K), la



cual va más ligada a una piel dañada por una exposición solar duradera y continuada(4)(83)(84).

Las mutaciones en KIT se objetivan en menos de un 1% de los melanomas considerados en conjunto, pero su aparición en los melanomas de mucosas y acrales es más frecuente (30% de los melanomas en esta localización). Aunque en menor medida, también se han descrito en melanomas localizados en piel dañada por exposición solar crónica(83). Los inhibidores de KIT pueden tener efectos sustanciales en pacientes con melanomas que porten mutaciones en dicho gen. Por ello, resulta recomendable investigar este tipo de mutaciones en melanoma de mucosas o melanoma acral lentiginoso metastásico. En concreto, las mutaciones en los exones 11 y 13 serían responsables del 85% de las mutaciones en KIT, y están asociadas a una sensibilidad a imatinib(3)(83)(84).

También están reportadas mutaciones en NF1 (gen supresor de tumores) y mutaciones activadoras de la vía de las MAP kinasas en el 20% de los melanomas cutáneos (en NRAS) y en el 83% de los melanomas uveales (en GNAQ, GNA11) (83)(84). Actualmente están bajo investigación varias drogas contra estas últimas dianas señaladas(3).

### **1.1.5 Diagnóstico en melanoma**

A día de hoy, el estudio histológico es el gold-standard, y es requisito imprescindible para el diagnóstico de melanoma. No obstante, están en desarrollo tecnologías para ayudar al clínico a diferenciar entre lesiones benignas y malignas (melanocíticas y no melanocíticas) de forma no invasiva, como la impedanciometría, que encuentra diferencias en la impedancia eléctrica entre las diferentes lesiones(88).

Se recomienda que las lesiones clínicamente sospechosas sean extirpadas por completo con un pequeño margen (1-3 mm), con el fin de permitir al patólogo

el estudio histológico de toda la lesión(3)(37). Cuando una lesión sea grande y/o esté en una zona cosméticamente problemática, puede llevarse a cabo una biopsia incisional o en sacabocados, con el fin de establecer el diagnóstico definitivo. No obstante, siempre debemos tener en cuenta que las biopsias parciales (ej. afeitado o biopsia en sacabocados) pueden dificultar el diagnóstico pues sólo evalúan una pequeña parte de la lesión y se pierde cierta información como la demarcación lateral o el margen profundo de la lesión. Este punto puede tener incluso implicaciones médico-legales, ya que más del 80% de las reclamaciones por mala praxis médica en relación a melanoma ocurren por biopsias incompletas(89). La tinción más importante en la evaluación microscópica de las lesiones melanocíticas es la hematoxilina-eosina; recurriremos sólo a tinciones especiales cuando la diferenciación melanocítica no sea fácilmente reconocible(90).

Se ha reportado que aproximadamente un 2-8% de todos los melanomas no son pigmentados(91)(92). Como resultado de ello, no es raro pensar que dichos melanomas amelanóticos sean confundidos con carcinomas basocelulares (**Figura 4**) o epidermoides, o incluso con lesiones inflamatorias benignas, queratosis seborreicas, lesiones vasculares o verrugas víricas(37)(62). Los melanomas nodulares pierden el pigmento con más frecuencia que los melanomas de extensión superficial e incluso hay estudios que elevan al 50% la cifra de MN predominantemente amelanóticos (rojos o rosados), mientras que la gran mayoría de MES son de color negro o marrón(93).

En ocasiones, diferenciar histológicamente nevos benignos, nevos de Spitz (**Figura 5**), nevos de Spitz atípicos o melanoma, entre otros, puede ser extremadamente complicado, incluso tras haber realizado una buena correlación clinicopatológica y en manos de un dermatopatólogo experto. En este sentido, nuevos marcadores moleculares diagnósticos (ARPC2, FN1, RGS1, SPP1, WNT2) y métodos citogenéticos como la CGH (hibridación genómica comparativa) y FISH (hibridación

fluorescente in situ) se emplean en un intento de mejorar la precisión diagnóstica, ya que ayudan a diferenciar los nevos benignos de los melanomas(83)(94)(95). Los nevos benignos tienden a preservar el control sobre la integridad genómica, mientras que el 95% de los melanomas primarios demuestran pérdidas o ganancias de material cromosómico(94). En contraste, los nevos de Spitz demuestran ganancias en el cromosoma 11p o pérdidas en el cromosoma 3 en una minoría de casos(83)(96). Por otro lado, las mutaciones en NRAS son las predominantes en nevos congénitos de gran tamaño(83).

Está claro, dicho todo esto, que actualmente el estudio histológico es fundamental, pues proporciona datos como el espesor de Breslow, la ulceración o el índice mitótico, factores clave que permitirán el estadiaje y dirigirán la conducta posterior a seguir(3).

### **1.1.6 Estadiaje actual del melanoma y factores pronósticos**

El sistema de estadiaje AJCC (American Joint Committee on Cancer) está basado en la evaluación del tumor primario (T), presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales (N) (considerando el número de ganglios afectados el factor secundario de mayor significación pronóstica) y las metástasis a distancia (M) (prestando atención al sitio de la metástasis y concentración de lactato deshidrogenasa). El sistema divide a los pacientes en cuatro grupos con tasas de supervivencia globales a largo plazo bien caracterizadas. La clasificación de la AJCC del 2009 (7ª edición), basada en 30946 pacientes en estadio I, II y III y 7972 pacientes en estadio IV de 17 centros, añade el índice mitótico al estudio histológico de los melanomas finos ( $\leq 1$  mm)(97)(98), y pone énfasis a la afectación microscópica del ganglio centinela(97).

<b>Clasificación TNM actual de melanoma</b>		
<b>T (Clasificación)</b>	<b>Espesor (mm)</b>	<b>Estratificación adicional</b>
Tis	No aplica	No aplica
T1	≤1.00	a: Sin ulceración y mitosis <1/mm <sup>2</sup> b: Con ulceración o mitosis ≥1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	>4.00	a: sin ulceración b: con ulceración
<b>N (Clasificación)</b>	<b>Número de ganglios afectados</b>	<b>Carga metastásica</b>
N0	0	No aplica
N1	1	a: micrometástasis (identificadas en la BGC) b: macrometástasis (identificadas en el examen clínico)
N2	2-3	a: micrometástasis (identificadas en la BGC) b: macrometástasis (identificadas en el examen clínico) c: Satelitosis /metástasis en tránsito sin afectación ganglionar
N3	≥4 ganglios, conglomerado adenopático, satelitosis o metástasis en tránsito con ganglios afectos	--
<b>M (Clasificación)</b>	<b>Sitio</b>	<b>Nivel LDH sérico</b>
M0	No metástasis a distancia	No aplica
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales Cualquier localización	Normal Alto

<b>Estadíaaje actual para el melanoma</b>			
<b>Estadíaaje clínico</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N>N0	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
<b>Estadíaaje patológico</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	NO	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Remarcaremos a continuación algunos aspectos clave en relación al estadiaje y factores pronósticos, en base a trabajos publicados en los últimos años(99)(100)(101)(102):

- El espesor de Breslow, la ulceración y el índice mitótico son factores pronósticos clave propios del tumor que categorizan a los pacientes con melanoma en estadio I y II(97)(99)(100)(101)(102). El impacto pronóstico de la mitogenicidad parece ser mayor en T1; entre melanomas no ulcerados T1, la supervivencia a 10 años fue del 95% en lesiones con un índice mitótico menor de 1/mm<sup>2</sup>, comparado con un 88% para aquéllos con un índice mitótico igual o superior a 1/mm<sup>2</sup>(97). Sin embargo, la nueva clasificación de la AJCC (8ª edición), recientemente presentada y que entrará en vigor en 2018, retira el índice mitótico para subclasificar T1 y establece un nuevo punto de corte T1a-T1b (T1b: 0.8-1 mm).
- El tamaño de la afectación ganglionar (micro vs macrometástasis), el número de metástasis en ganglios linfáticos, la presencia de satelitosis o metástasis en tránsito y la ulceración del melanoma primario categorizan a los pacientes en estadio III(99)(100)(101)(102).
- En el estadio IV, la localización de las metástasis a distancia (cutáneas, subcutáneas, ganglionares vs metástasis pulmonares o en otras vísceras) y una cifra de LDH alta caracterizan a la categoría M1(99)(100)(101)(102). También la 8ª edición de la AJCC establece una nueva categoría M1d (metástasis en SNC).
- La biopsia de ganglio centinela (BGC) es la mejor herramienta para la estadiificación ganglionar en el melanoma(102). Debido a su importancia pronóstica, se recomienda a pacientes con melanomas de >1 mm de espesor sin evidencia de afectación ganglionar regional o a distancia(103). En melanomas de 0.76-1.00 mm debe ser considerada y recomendada sobre todo si hay mitosis o ulceración (T1b  $\geq$  0.76 mm). En melanomas <0.76 mm de Breslow no se

recomienda de forma rutinaria pero puede ser considerada si hay factores de alto riesgo adicionales(103). Sin embargo, mientras que la utilidad pronóstica parece establecida(99), su posible utilidad terapéutica está muy cuestionada (104)(105)(106)(107)(108). Otros beneficios adicionales de la BGC son el facilitar la selección de pacientes candidatos a entrar en ensayos clínicos y recibir tratamientos adicionales, y el permitir un seguimiento más exhaustivo en caso de resultar positiva(102)(104).

- Se han reportado otros factores clínicos o histológicos del tumor primario, con significancia pronóstica variable o controvertida, que podrían ser de ayuda de forma integrada a la hora de elaborar un árbol de decisiones y dada la heterogeneidad que hay en ciertos estadios(109). La edad temprana, sexo femenino, localización en extremidades, así como la presencia de infiltrado linfocitario, ausencia de regresión, menor nivel de Clark, fase de crecimiento radial y la ausencia de invasión linfovascular y perineural, son factores que suelen ir asociados a un pronóstico más favorable(99)(110).
- En relación al sexo, se ha evidenciado en muchos estudios una mayor supervivencia en mujeres comparadas con hombres(111)(112). Esto podría explicarse, al menos parcialmente, por un diagnóstico más temprano (los tumores finos ocurren más frecuentemente en mujeres) y por diferencias en la localización anatómica (las mujeres presentan más melanomas en extremidades, con un mejor pronóstico)(1). El género influye a lo largo de toda la evolución del melanoma, mostrando las mujeres un menor riesgo de afectación en ganglios linfáticos y metástasis viscerales(113). Las causas de esta ventaja en cuanto a la supervivencia no están del todo claras(1). No obstante, el seguimiento ha de ser más estricto en mujeres embarazadas o en el primer año tras el parto, pues recientemente se ha descrito una mayor recurrencia en este subgrupo frente al de mujeres no embarazadas(114).

- En relación a la edad, ya hemos comentado al principio la asociación entre edad avanzada y mal pronóstico. Varios estudios recientes, en pacientes en estadios I-III confirmarían dicha asociación(115)(116). Igualmente, la localización en tronco, cabeza y cuello sale desfavorecida en términos pronósticos frente a las extremidades; en una serie de una única institución con 2079 pacientes a los que se les hizo BGC, se encontró que los melanomas en cabeza y cuello tenían una peor supervivencia libre de enfermedad, a pesar de una positividad del ganglio centinela más baja(117)(118).
- El nivel de Clark puede ser ocasionalmente usado con fines pronósticos para el estadiaje de tumores T1, cuando el índice mitótico no puede ser evaluado o no se ha informado. Un nivel IV o V de Clark subiría a un melanoma de <1 mm de espesor de T1a a T1b en ausencia de la determinación del índice mitótico(100)(101).
- Por último, también resulta muy interesante lo relacionado con la regresión y el infiltrado linfocitario. Cintolo et al publican en 2013 un estudio basado en melanomas T4, en el que los pacientes con regresión ausente e infiltrado linfocitario presente mostraron mejores resultados en términos de supervivencia (78% de supervivencia a 10 años) comparados con aquellos que tenían lesiones con infiltrado linfocitario ausente, regresión presente, o ambos (0-35% de supervivencia a 10 años)(119).
- El melanoma in situ (Tis N0 M0) hace referencia a una lesión que no invade dermis, con excelente pronóstico, aunque tiene un pequeño riesgo de recurrencia local(99). En años previos se consideraba adecuado un margen de 5 mm para la ampliación de márgenes(103), pero hay autores que recomiendan un margen ligeramente superior, de 0.5-1 cm, similar a lo recomendado en el melanoma invasor temprano(120)(121). Por otro lado, las guías actuales recomiendan una ampliación de 2 cm para los melanomas de >2 mm de Breslow,



pero solo de 1 cm para melanomas más finos; en este sentido Hayes et al sugieren revisar en un futuro cercano la conveniencia de ampliar dicho margen de 1 cm en aquellos melanomas finos con características de mal pronóstico(122).

<b>Recomendaciones actuales en márgenes quirúrgicos de melanoma</b>	
<b>Margen recomendado</b>	<b>AAD (Academia Americana de Dermatología) y NCCN (National Comprehensive Cancer Network)</b>
Melanoma in situ	0.5-1 cm
Melanoma <1 mm	1 cm
Melanoma 1-2 mm	1-2 cm
Melanoma >2 mm	2 cm

- Desde hace años se están buscando biomarcadores séricos y moleculares en un intento de mejorar la capacidad pronóstica(123)(124). Hasta ahora, el único marcador sérico aceptado es la LDH (109)(125). Diversas mutaciones genéticas se han vinculado al pronóstico incluyendo ERBB3, AKT, MITF, PTEN, BCL2 y NCOA3(99). Sin embargo, sigue sin estar bien estudiado su valor pronóstico tras ajustar a las variables más tradicionales, como la afectación ganglionar o el espesor de Breslow(95)(99). Por otro lado, el desarrollo de las nuevas terapias ha suscitado particular interés en cuanto al valor pronóstico de la mutación BRAF, no bien definida por el momento, aunque muchos estudios recientes la reportan como un factor de mal pronóstico (48) (109)(126)(127)(128).

Tras toda esta información, ¿hay algún método para identificar de forma no agresiva a aquellos pacientes que desarrollarán enfermedad metastásica? Ya está desarrollado un test genético que cuantifica la expresión de 31 genes sobre el tumor primario (en parafina) y analiza el perfil genético, informando sobre el grado de agresividad del melanoma independientemente de los factores tradicionales(129). Por el momento, dicho test genético no está incorporado de rutina a la práctica clínica.

### **1.1.7 Más allá de la biopsia de ganglio centinela, ¿qué pruebas diagnósticas son necesarias para completar el estudio de extensión?**

Existen varias razones que explican la realización de diferentes pruebas diagnósticas, más allá del ganglio centinela, con el fin de establecer la extensión de la enfermedad en un paciente con melanoma: a) tener constancia de unas pruebas de imagen basales, a partir de las cuales se puedan realizar comparaciones (principalmente en pacientes con riesgo de recaída) b) detectar enfermedad clínicamente oculta que pueda afectar de forma inmediata la toma de decisiones c) definir de forma homogénea el estadiaje de los pacientes afectados, con el fin de establecer su inclusión en los ensayos clínicos(121).

Según las guías de la NCCN(121) en estadios precoces I y II no se recomiendan de inicio estudios analíticos y/o pruebas de imagen (TC, PET/TC, RM); éstas últimas sólo estarían indicadas ante síntomas o signos específicos. Podría considerarse la realización de ecografía ganglionar en pacientes con adenopatías dudosas de forma previa a la BGC. En estadio III (y IIC según estudios recientes) sí estaría ya recomendada la realización de TC, PET-TC o RM, especialmente si existen ganglios palpables o enfermedad en tránsito confirmados. Por último, en pacientes en estadio IV con metástasis confirmada con PAAF o biopsia resulta mandatorio la realización de un TC toracoabdominopélvico y/o PET-TC de cara a tener un estudio basal y para evaluar síntomas o signos específicos, así como una determinación de LDH. Debido a la alta incidencia de metástasis cerebrales también se recomienda la realización de una RM o TC cerebral si existen hallazgos sugestivos de afectación del sistema nervioso central o si los resultados de las pruebas de imagen condicionan la conducta terapéutica a tomar (121)(130)(131).

Existen otras guías bien establecidas que asesoran en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma, como la CCO (Cancer Care Ontario

(Canadá)), ESMO (European Society for Medical Oncology (Europa)) o ACN (Australian Cancer Network (Australia y Nueva Zelanda)), entre otras (132)(133)(134)(135). A nivel nacional e incluso regional también hay guías disponibles para el manejo del melanoma(136)(137). Sería muy útil disponer de unas guías uniformes para evitar la variabilidad de las ya existentes(138).

### 1.1.8 Tratamiento

La **cirugía** continúa siendo la piedra angular para el melanoma localizado y las metástasis en ganglios linfáticos(3). Las recomendaciones actuales en cuanto a los márgenes quirúrgicos a efectuar tras un diagnóstico de melanoma ya han sido previamente comentadas. Sin embargo, el efecto de la linfadenectomía terapéutica tras BGC positiva sobre la supervivencia sigue siendo un asunto sometido a constante investigación(3)(104)(105)(106)(107)(108). Además, la linfadenectomía completa puede ocasionar complicaciones en un tercio de los pacientes, con una tasa de linfedema clínicamente significativo tras disección axilar o inguinal del 5-10% y la consiguiente repercusión negativa en la calidad de vida del paciente(105). Si la linfadenectomía es o no crucial para todos los pacientes con una BGC positiva es objeto de investigación en el ensayo MSLT-2 y EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 1208(3)(106).

El manejo de las metástasis en tránsito en una extremidad varía según el número o tamaño, entre otros, y puede realizarse con cirugía simple, láser CO2, inyecciones intralesionales de IL2, electroquimioterapia o el más novedoso talimogene laherparepvec (herpes virus tipo 1 oncolítico). La perfusión aislada del miembro o la infusión aislada de la extremidad también han demostrado ser eficaces en metástasis en tránsito limitadas a brazos o piernas(3)(139)(140).

Por último, la cirugía es el método preferido de tratamiento en enfermedad oligometastásica, reservando la electroquimioterapia y la radioterapia para lesiones no

resecables. La radioterapia estereotáxica es cada vez más utilizada en enfermedad oligometastásica visceral, incluyendo metástasis cerebrales (3)(139).

La escasez de tratamientos eficaces para el estadio IV que hubo durante muchos años condujo al desarrollo de **terapias adyuvantes** que no son usadas de forma rutinaria debido a sus beneficios marginales(3). Los resultados de más de 20 años de ensayos clínicos en torno al uso del interferón alfa en el melanoma prueban que la eficacia del tratamiento adyuvante en el melanoma es modesta en el mejor de los casos(3). En 2011, en base a los resultados del ensayo EORTC 18991 sobre 1256 pacientes(141), la FDA aprobó el interferón alfa-2b pegilado para pacientes en estadio III. Otro ensayo, EORTC 18952, comparó dosis intermedias de interferón alfa-2b versus observación en pacientes en estadio IIb o III(142). Ambos ensayos estratificaron a los pacientes en base a la afectación ganglionar y la presencia o ausencia de ulceración en el tumor primario. Un metaanálisis de estos dos ensayos clínicos randomizados con 2644 pacientes tratados con interferón alfa-2b o interferón alfa-2b pegilado demostró que la carga tumoral en el ganglio linfático y la ulceración eran factores predictivos independientes de cara al beneficio con interferón(143).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo randomizado doble ciego que compara ipilimumab adyuvante versus placebo en pacientes en estadio III avanzado (EORTC 18071), con resultados favorables para ipilimumab prolongando la supervivencia libre de enfermedad(144). Están preparándose ensayos clínicos para valorar fármacos anti-PD1 en adyuvancia y ya están también en marcha ensayos con inhibidores de BRAF solos o en combinación con inhibidores de MEK(3).

El melanoma que se ha diseminado a otros órganos es casi siempre incurable, con un tiempo medio de supervivencia de sólo 6-9 meses y una tasa de supervivencia al año del 25% y del 15% a los 3 años(97)(145). A la vista de estos datos, el pronóstico a largo plazo del melanoma metastásico parecería sombrío. Además, hasta

hace pocos años, sólo disponíamos de la dacarbacina, fotemustina e IL2(146)(147)(148). Pero la buena noticia es que el panorama cambió sustancialmente en 2011, con la aparición de dos enfoques diferentes que han mostrado beneficios en términos de supervivencia en los pacientes con melanoma metastásico. Hablamos de la **inmunomodulación** con anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 y la **terapia dirigida** con inhibidores de BRAF o MEK en melanomas con BRAF mutado(2)(3).

Los anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 inhiben la inmunotolerancia, pudiendo inducir regresión tumoral. Concretamente, ipilimumab (a dosis de 3 mg/kg) fue aprobado en USA como primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con melanoma avanzado, y en Europa como segunda línea de tratamiento. Esta decisión se basó en ensayos clínicos que demostraban mejoras en la supervivencia global en los pacientes tratados con ipilimumab(149). Sin embargo, en la última actualización de la guía NCCN (National Comprehensive Cancer Network) no se incluye su uso en primera línea como monoterapia, dado el mejor funcionamiento de otros esquemas terapéuticos(121)(150). Los efectos adversos, la mayoría de tipo inmune, ocurren en aproximadamente un 40% de los pacientes e incluyen rash cutáneo, colitis, hepatitis e hipofisitis. Los eventos adversos grado 3-4 acontecen en menos del 10% de los pacientes, pero pueden ser fatales(3).

Ya se ha comentado previamente que las mutaciones en BRAF están presentes en el 45-50% de los melanomas, los cuales son mayoritariamente de tipo extensión superficial, en individuos jóvenes y sobre piel fotodañada no de forma crónica(3). El primer inhibidor BRAF en llegar fue vemurafenib, el cual fue aprobado como tratamiento de primera línea en melanoma BRAF mutado avanzado tras mostrar en un ensayo clínico frente a dacarbacina un beneficio en supervivencia significativo y una supervivencia media libre de enfermedad de 5.3 meses (vs 1.6 meses para la dacarbacina)(151). Las respuestas fueron frecuentes (tasa de respuesta del 48%)

y rápidas. Los eventos adversos más frecuentes son la artralgia, fatiga y muchas manifestaciones cutáneas como fotosensibilidad (41%), rash (41%), y desarrollo de carcinomas espinocelulares (20-30%)(3). Dabrafenib, otro inhibidor BRAF, proporciona un incremento similar en la supervivencia libre de progresión - 5.1 meses vs 2.7 meses con dacarbacina- y una tasa de respuesta del 51% en ensayos clínicos fase 3(152). Así, los patrones de respuesta difieren sustancialmente frente a la inmunoterapia, ya que mientras que los anti-CTLA4 son capaces de inducir respuestas a largo plazo (aunque sólo en algunos pacientes), las terapias dirigidas inducen respuesta en una mayoría de pacientes, pero casi todos recaen rápido (tiempo medio de respuesta de 6 meses) debido a resistencias adquiridas o preexistentes(3). Varios mecanismos de resistencia han sido descritos, reactivando la vía MAPK (mitogen-activated protein kinases) o mediante vías de proliferación adicionales(153). Además, otro problema adicional de los inhibidores BRAF es la activación paradójica de la vía MAPK en células que no tengan la mutación BRAF(154), por lo que el riesgo de inducción de otros cánceres debe ser seguido de forma estrecha. En este sentido, la combinación de los inhibidores de BRAF y MEK (trametinib y cobimetinib, en la vía de las MAPK) ayudaría a solventar muchos de estos problemas, habiendo estudios que apuntan hacia un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global, y con un perfil de toxicidad favorable, con menos casos de queratoacantomas o carcinomas espinocelulares(155)(156).

Recientemente han surgido dianas muy prometedoras en inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales anti-PD1 (receptor de muerte programada 1), nivolumab, lambrolizumab y pembrolizumab, combinarían “lo mejor de ambos mundos” (anti-CTLA4 y terapia dirigida) con altas tasas de respuesta y respuestas mantenidas en el tiempo(3)(157)(158)(159)(160). Por ejemplo, el seguimiento a largo plazo de pacientes en tratamiento con nivolumab arrojó tasas de supervivencia sin precedente, 62% al año y 43% a los 2 años(161). La combinación de nivolumab e ipilimumab ha demostrado altas tasas de respuesta, así como respuestas de alta

calidad, con regresión de más del 80% de la carga tumoral en la mayoría de respondedores(160)(162). Estos resultados sugieren que el control prolongado del tumor podría ser alcanzable en muchos pacientes con la combinación de ambos inmunomoduladores(3).

En el momento actual están en marcha numerosos trabajos de investigación para dilucidar marcadores clínicos y biológicos que permitan predecir el beneficio clínico de las drogas inmunoterapéuticas y para comprender los mecanismos que llevan a la resistencia de las terapias dirigidas(3). No obstante, el coste de estas terapias es elevado y el pronóstico global, aunque ha mejorado, continúa siendo pobre(1).

### **1.1.9 Seguimiento dermatológico y extracutáneo**

En relación a la detección de recurrencias o metástasis, las recomendaciones de USA, Reino Unido, Australia y de un conjunto de especialistas europeos en melanoma aconsejan un seguimiento de los pacientes con melanoma en estadios I y II basado principalmente en las revisiones clínicas (con énfasis en la piel y en ganglios linfáticos) y reservando las pruebas de imagen en caso de síntomas o signos específicos. Existe también cierto consenso para considerar adecuada la ecografía de la zona de drenaje ganglionar en el seguimiento de los pacientes, pues es más precisa que la palpación y en algunos estudios ha mostrado su superioridad frente a otras técnicas de imagen(138). Las guías de la NCCN recomiendan considerar en estadios IIB-IV la realización de Rx tórax, TC y/o PET-TC cada 3-12 meses con el fin de detectar enfermedad recurrente o metastásica, así como la realización de RMN anual (121)(130). A pesar de que no está del todo bien establecida la periodicidad de las revisiones con este fin, una pauta recomendada sería revisiones cada 6-12 meses (estadio IA-IIA) y 3-12 meses (estadios IIB-IV) durante los primeros 5 años, y posteriormente, de carácter anual(121). Otras guías proponen esquemas diferentes para el seguimiento de pacientes con melanoma (138).

Por otro lado, los pacientes a los que se les ha diagnosticado un melanoma tienen un riesgo 9 veces superior de tener un nuevo melanoma si se les compara con la población general(163). Aunque en la población mediterránea el riesgo parece menor, no es despreciable(164). Tras un diagnóstico de melanoma es fundamental insistir al paciente en la importancia de la autovigilancia así como en la realización de exploraciones cutáneas periódicas, ya que ambas estrategias se han asociado con segundos melanomas más finos y con diversas características histopatológicas de mejor pronóstico, con la consecuente reducción en la morbilidad en esta población(165)(166)(167)(168)(169)(170)(171). Sin embargo, queda todavía por esclarecer la periodicidad de las revisiones dermatológicas, la forma en de que deben ser llevadas y hasta cuándo deben ser prolongadas. Especialmente el riesgo es más alto en el primer año, pero persiste en años siguientes, incluso 20 años después del diagnóstico del primer melanoma (163)(168)(172)(173). Probablemente todos estos aspectos deban personalizarse, teniendo en cuenta los grupos de alto riesgo, como pacientes de edad avanzada, antecedentes familiares de melanoma o presencia de nevos atípicos, entre otros(169).

## **1.2 DIAGNÓSTICO PRECOZ EN MELANOMA**

La piedra angular para un manejo exitoso del melanoma es un diagnóstico temprano, permitiendo que el tratamiento sea llevado a cabo en una fase en la que la cura es fácilmente alcanzable(37).

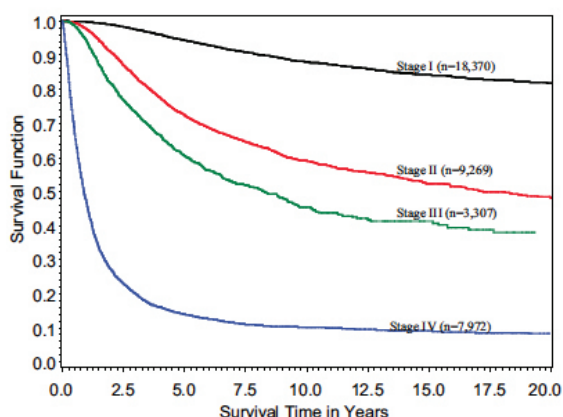
### **1.2.1 ¿Por qué es importante?**

La supervivencia en melanoma está íntimamente ligada al espesor, por lo que el diagnóstico temprano tendría el potencial de poder reducir la mortalidad atribuible a esta enfermedad(97)(174).

A medida que el espesor aumenta hay una disminución significativa de la supervivencia a 5 y 10 años. La supervivencia a 10 años en pacientes con melanomas



cutáneos localizados de 0.01-0.5 mm es del 96%, cifra que cae al 42% para los melanomas de >6 mm de espesor(100). La siguiente Figura muestra las diferencias en cuanto a supervivencia de los pacientes en los diferentes estadios según la clasificación de la AJCC del 2009(102):



De forma complementaria, en la siguiente Tabla se pormenorizan los datos de supervivencia a 5 años en pacientes en estadios tempranos (I y II)(100):

Estadio	T (Clasificación)	Supervivencia a 5 años (%)
IA	T1a	97%
IB	T1b	94%
	T2a	92%
IIA	T2b	82%
	T3a	79%
IIB	T3b	68%
	T4a	71%
IIC	T4b	53%

Una incidencia en aumento y una mortalidad que no termina de empezar a bajar (a diferencia de otros tumores malignos, como el de mama y colon) convierten

al melanoma en un problema central en los países desarrollados(174)(175). La evolución en las estrategias que hacen posible un diagnóstico precoz de melanoma ha sido muy notoria desde finales del siglo XX, pasando desde las estrategias meramente clínicas a los avances tecnológicos que suponen una herramienta complementaria al examen clínico a la vez que intentan disminuir el número de procedimientos innecesarios (176)(177)(178)(179)(180).

Presente, pasado y futuro en estrategias para el diagnóstico de melanoma		
Años	Estrategia	Ejemplo
1960-70	Síntomas	Sangrado
1980	Características clínicas	Regla ABCD
1990	Características bajo la superficie	Dermatoscopia
>2000	Digitalización de los procedimientos	Análisis computerizado in-vivo

1.2.2 Estrategias clínicas para un diagnóstico precoz

En líneas generales podemos decir que el diagnóstico precoz de un melanoma recae en el propio paciente o en un familiar, así como en un médico observador(109). En no pocas ocasiones, las lesiones problemáticas son percibidas por un paciente o su pareja y son motivo de consulta al facultativo. En otras circunstancias, es un médico el que identifica una lesión como sospechosa y la refiere para evaluación a un dermatólogo o es él mismo el que lleva a cabo la biopsia(109).

El primer método de evaluación suele recaer en la regla nemotécnica del ABCD (asimetría, bordes irregulares, color (variación), diámetro >6 mm) descrita por Friedman RJ et al en 1985(181). Aunque de indudable valor clínico para pacientes y ciertos ámbitos médicos, la sensibilidad de la regla ABCD es limitada. En concreto, melanomas de rápido crecimiento como son los nodulares, y las lesiones amelanóticas en general, suelen escapar a dicha regla debido a la simetría y pérdida de pigmento que muchas veces presentan, siendo particularmente

difíciles de reconocer en fases precoces de su evolución. En el año 2004 se añadió la “E”, haciendo referencia y remarcando la importancia de la evolución, ya que el tiempo medio para la detección de un melanoma nodular es de 5 meses comparado con los 9 meses estimado para el melanoma de extensión superficial(63)(109)(182)(183). También ha habido críticas para la letra “D” resultado de estudios que objetivan que al menos un tercio de los melanomas diagnosticados en una consulta de dermatología tienen un diámetro menor o igual a 6 mm. Además, muchas lesiones benignas, como las queratosis seborreicas o los nevos atípicos, exceden los 6 mm, son asimétricos y/o varían en color(5)(184). Goldsmith et al(185) proponen sustituir la “D” de diámetro por “dark colour” para llamar la atención sobre la importancia de la intensidad de color, especialmente en esas lesiones pequeñas.

Los 7 puntos de Glasgow es otra lista de característica descrita para la detección del melanoma(186). En un estudio que comparaba ambas reglas, todos los melanomas (65 casos) detectados durante un intervalo de poco más de dos años cumplían todos los criterios de la lista de Glasgow, mientras que 5 melanomas se habían perdido al aplicar los criterios ABCDE(186).

<b>Escala de los 7 puntos de Glasgow</b>
<b>Criterios mayores:</b>
- Cambios en tamaño
- Cambios en color
- Cambios en forma
<b>Criterios menores:</b>
- Inflamación
- Sangrado o costra
- Molestias locales
- Diámetro mayor o igual a 7 mm

Aunque los dermatólogos pueden referirse a los criterios ABCDE durante sus exámenes físicos, otro concepto referido es el “signo del patito feo”, que pone el foco en la identificación de aquellas lesiones en particular que no concuerdan con la “constelación” de nevos que presenta el paciente(187). Se ha estimado que dicho signo tiene un 89% de sensibilidad para los dermatólogos generales, un 88% para las enfermeras que ejercen en una consulta de dermatología y un 85% entre el staff no médico(188).

Igualmente puede resultar muy útil mostrar imágenes de nevos atípicos y melanomas con el fin de enseñar a los pacientes a reconocer signos de alarma y entrenarles y motivarles en la autovigilancia(189). También se han diseñado múltiples herramientas o calculadoras para asesorar sobre el riesgo de un individuo concreto a desarrollar melanoma, basadas en varios factores de riesgo conocidos. Estas herramientas permitirían a su vez identificar a aquellos individuos de alto riesgo que más se beneficiarían de programas específicos de seguimiento y prevención (5)(37).

### 1.2.3 Nuevas tecnologías para el diagnóstico precoz

A raíz de propiedades físicas como la reflexión, refracción, dispersión y absorción, muchas de las estructuras ubicadas bajo la piel resultan imposibles de observar. La **dermatoscopia o epiluminiscencia (EPL)** combina un método que convierte en translúcida a la capa córnea con una ayuda óptica destinada a mejorar la visión aumentando la imagen de la lesión proyectada sobre la retina; así, permite ver colores y estructuras en las lesiones cutáneas que el ojo sólo no podría detectar(190). Dado que estas estructuras y colores corresponden a características histopatológicas bien definidas, la EPL permite a los médicos predecir el diagnóstico histológico de una forma más precisa, lo que inevitablemente conduce a una mejora en su precisión diagnóstica(191)(192)(193).

El avance más importante en la instrumentación para la aplicación clínica de la EPL se consigue por Braun-Falco y colaboradores que en 1989 diseñan el dermatoscopio de mano de fácil manejo. A lo largo de los años hasta el momento actual se han ido mejorando los instrumentos, dotándolos de mejor iluminación y filtros de luz polarizada para eliminar la refracción de la capa córnea incluso sin necesidad de aplicar líquidos de inmersión (aunque esto sigue siendo recomendable en las lesiones con marcada queratinización)(190). Hay dermatoscopios de mano para ser utilizados con o sin contacto (**Figura 6**).

La dermatoscopia tiene muchas ventajas que la convierten en una herramienta básica en el día a día, como el ser rápida, barata, no invasiva y poder realizarse in vivo. Según una encuesta realizada a dermatólogos en 2008, la mayoría de ellos estimaban que una exploración física completa tomaba un tiempo medio de 6.3 minutos, prolongado en 4.4 minutos si se usaba la dermatoscopia. Sin embargo, Zalaudek et al objetivaron que una exploración física completa (con o sin EPL) requiere menos de 3 minutos, y que la EPL sólo prolonga 72 segundos la exploración (142 segundos con EPL vs 70 segundos sin EPL), algo muy asumible en la rutina diaria(193). La mejora en la precisión diagnóstica clínica en la valoración de lesiones melanocíticas y no melanocíticas (**Figura 7**) ocurre sobre todo en manos de médicos dermatólogos o no dermatólogos entrenados; cuando es usada por médicos no formados o con menos experiencia puede no resultar mejor que la mera inspección clínica sin EPL(191)(194). Se ha objetivado que tras un entrenamiento y una formación adecuada, se puede incrementar la sensibilidad del diagnóstico de un 74% (“ojo desnudo”) a un 90%, sin un descenso significativo de la especificidad(195). Además, su uso combinado con la inspección visual disminuye el número de lesiones benignas extirpadas para confirmación histológica (5)(196)(197)(198).

Hace 6 años un estudio publicaba que sólo el 50% de los dermatólogos estadounidenses realizando programas de post-doctorado usaban la EPL de forma habitual.

El 50% restante que no la usaba aducía la falta de formación o de interés, la falta de tiempo o la creencia de que su uso no iba a alterar la toma de decisiones(199). Sin embargo hoy en día la EPL está ampliamente extendida, alcanzando al 89% de los dermatólogos europeos según estudios recientes, y a ello ha contribuido el acceso cada vez más extendido a los distintos equipos de EPL y el aprendizaje dentro de los programas de formación especializada en dermatología(200). Este hecho y el aumento en los últimos años de la teledermatología ha promovido el desarrollo de nuevos algoritmos para analizar las imágenes digitalizadas de dermatoscopia. Bourne et al(201) proponen combinar las características clínicas con los hallazgos dermatoscópicos en un algoritmo, el cual tendría una mayor sensibilidad que otros algoritmos establecidos para melanoma, como la lista de los 3 puntos (previamente comparada con la lista de los 7 puntos)(202)(203)(204) o el método de Menzies (aunque éste último sería equivalente en cuanto a precisión diagnóstica)(205)(206).

Aparte de ser una herramienta de gran ayuda en el diagnóstico diferencial del melanoma con otras lesiones melanocíticas y no melanocíticas, la EPL tiene otras utilidades. Por ejemplo, en situaciones concretas como el léntigo maligno puede ayudar a seleccionar el sitio de la biopsia, delimitar los márgenes quirúrgicos y hacer el seguimiento y monitorización de la respuesta terapéutica(60).

Por otro lado, el cambio morfológico en una lesión puede ser el indicador más sensible del desarrollo de un melanoma, tal y como han revelado varios estudios en los que los melanomas tempranos presentaban cambios con el paso de unos meses(207)(208). Mientras que muchos pacientes son capaces de distinguir lesiones nuevas o cambiantes con la autoexploración, la única forma de confirmar dicho cambio de forma objetiva es con la comparación simultánea de dos **fotografías** obtenidas del paciente y sus lesiones en dos puntos temporales diferentes(209).

Así, existen dos enfoques a la hora de acometer el **seguimiento fotográfico** de los nevos de un paciente(209) (**Figura 8**):

- a) monitorización con **dermatoscopia digital (DD)**, sistema consistente en un cámara conectada a un ordenador, que permite grabar imágenes macroscópicas y microscópicas de alta resolución de las lesiones melanocíticas sospechosas en la primera visita y a lo largo del seguimiento, permitiendo la detección de cambios sutiles en nevos preexistentes y melanomas incipientes(175)(210)(211)(212).
- b) un enfoque alternativo es la **fotografía corporal total (FCT)**, en la que se toman fotos de todas las regiones corporales de un paciente, tengan o no tengan nevos, para realizar comparaciones posteriores(213). Las poses (o posiciones) para conseguir esto se han estandarizado(214). Este método tiene la ventaja de que facilita detectar nuevas lesiones (incluidas lesiones complejas como las amelanóticas) pero su capacidad para detectar cambios sutiles está condicionada por la resolución de las fotografías (207)(215)(216)(217)(218). Su uso combinado con la dermatoscopia de mano mejora el rendimiento, permitiendo en pacientes de riesgo una detección más precoz de melanoma (que resultan en su mayoría melanomas in situ y <1 mm espesor) y reducción en el número de biopsias efectuadas(217)(219).

La duración media estimada de la consulta para pacientes en seguimiento con dermatoscopia digital es de 30-50 minutos, tanto para primera visita (exploración física y toma de fotografías) como sucesivas (examen físico y comparación). En el caso de la fotografía corporal total este tiempo se acorta a 20-30 minutos y 10-20 minutos, respectivamente(209)(220).

¿Qué enfoque resulta mejor? Goodson et al(209) comparan la FCT con la dermatoscopia seriada y encuentran que la FCT se asocia a una menor tasa de biopsias y concluyen que es más eficaz para detectar melanomas *de novo*. Por otro lado, el

seguimiento focalizado exclusivamente en los nevos más atípicos o sospechosos con DD dejaría muy probablemente sin diagnosticar melanomas que se presentarían como nuevos y/o que aparecieran en zonas en las que se consideró que no era necesario la toma de fotos basales(220). Varios estudios abogan por el llamado “método en dos pasos” de seguimiento con fotografía digital, esto es, unir la FCT con la DD(221). Ello permitiría la detección de melanomas más finos con respecto a los métodos de cribado más tradicionales(222) y detectar hasta un 40% de melanomas correspondientes a lesiones que no están inicialmente bajo vigilancia (221).

Otra utilidad adicional de la FCT y/o DD (y probablemente de la EPL convencional) es el seguimiento de las lesiones pigmentadas atípicas en un contexto de alta inestabilidad melanocítica y tasa incrementada de nuevos melanomas primarios como la que tiene lugar en pacientes en tratamiento con inhibidores de BRAF(223)(224)(225)(226).

Sin embargo, queda todavía por establecer el beneficio de los dispositivos digitales. El seguimiento con fotografía digital (FCT o dermatoscopia digital) está limitado en muchos países por el coste, las políticas de reembolso de las aseguradoras, y acceso a ella. Con una adecuada selección de pacientes y estudios adicionales podría llegar a probarse que es una ayuda tecnológica importante sobre todo en la monitorización de los pacientes de alto riesgo con múltiples lesiones pigmentadas(5).

La **microscopía confocal** es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que permite la visualización de la epidermis y la dermis papilar con una resolución celular cercana a la histología convencional. El elevado coste y la necesidad de una formación muy especializada son factores que contribuyen a que todavía no se aplique de rutina en las consultas de dermatología, estando limitada a cen-



tros muy especializados y en el ámbito de la investigación. Complementa la imagen clínica y dermatoscópica para llegar a un diagnóstico más preciso y reducir el número de biopsias; es excelente, por ejemplo, para analizar y establecer el diagnóstico de las lesiones maculosas faciales(5)(227).

Están en desarrollo **dispositivos multiespectrales** (Melafind®) que utilizan softwares automatizados para el análisis de imágenes y facilitan recomendaciones sobre qué lesiones deben ser biopsiadas. Sin embargo, por el momento su coste es elevado, tiene una baja especificidad e incrementa notoriamente el tiempo de consulta. También son foco de atención las **aplicaciones** cada vez más numerosas para dispositivos móviles que analizan las imágenes tomadas por los propios pacientes de lesiones sospechosas. Wolff et al(228) evaluaron en 2013 cuatro aplicaciones y encontraron que la sensibilidad oscilaba del 6.8%-98.1% y la especificidad del 30.4% al 93.7%.

#### 1.2.4 Cribado de melanoma, ¿sí o no?

El despistaje de una neoplasia es útil cuando 1) el tumor tiene una alta prevalencia y morbimortalidad 2) se conoce la historia natural de la enfermedad 3) el tratamiento precoz puede evitar morbilidad o mortalidad y 4) se dispone de un test aceptable, seguro y relativamente económico(229). Dicho de otra manera, con el cribado se debería poder identificar la enfermedad en un estadio temprano, permitiendo la intervención terapéutica temprana y la reducción de la morbimortalidad asociada a la misma(175).

Dado que la supervivencia en melanoma depende en gran medida del estadio en el que se diagnostique, el cribado tendría el potencial de reducir la mortalidad al detectar tumores en estadios precoces con mejor pronóstico, según hemos visto previamente. Sin embargo, el cribado de melanoma continúa siendo un tema controvertido(230).

Las guías para el cribado de cáncer de piel son contradictorias y suscitan confusión entre el público general y la comunidad médica(231). Quedan muchas preguntas en el aire(229)(230)(232)(233): 1) ¿Es el cribado de melanoma realmente capaz de disminuir la mortalidad? 2) ¿Conduce a un sobrediagnóstico de melanomas? 3) ¿Consigue reducir los melanomas gruesos? 4) ¿Cuál es la forma más óptima de realizar dicho cribado? y 5) ¿Es costo-efectiva?.

La Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda a los médicos de atención primaria realizar un chequeo cutáneo aprovechando una revisión rutinaria de salud en pacientes mayores de 20 años(234). Por otro lado, la AAD recomienda a los pacientes las autoexploraciones, pero en relación a las exploraciones cutáneas llevadas a cabo por un profesional no especifica a quién debe ir dirigido o con cuánta frecuencia deben ser realizadas(231).

Mientras que numerosos estudios llevados a cabo en distintas partes del planeta han observado que la detección de un melanoma por parte de un médico se asocia a un espesor más fino(230)(235)(236), ningún ensayo randomizado ha establecido la eficacia del cribado médico de melanoma sobre la reducción de la mortalidad. Por ello, las guías más recientes para el cribado de cáncer cutáneo de la *US Preventative Services Task Force (USPSTF)* publicadas en 2016 no dan ninguna recomendación en especial, a favor o en contra, sobre el cribado de cáncer de piel rutinario de la población general por parte de médicos de atención primaria o derivado de la autoexploración, dado que consideran que la evidencia existente es insuficiente para asesorar sobre los posibles riesgos o beneficios derivados del mismo (237).

Sin embargo, la consulta médica parece un buen momento para realizar el cribado de cáncer de piel, pues sólo el 50% de los melanomas son detectados por los propios pacientes(233). Encuestas realizadas a pacientes documentan que la pre-

valencia anual de las exploraciones cutáneas llevadas a cabo por un profesional de la salud oscilan entre el 8-21%(231). Existen varios aspectos importantes a tener en cuenta:

- El tipo de paciente “menos explorado” sería aquel con una edad comprendida entre 50-64 años, con bajo nivel educativo, sin antecedentes de patología tumoral cutánea previa y que no ha realizado ningún otro programa de cribado, como el de cáncer colorrectal, lo que lo convierte en individuo de alto riesgo(233)(238).
- El sexo influye claramente en el cribado, pues las mujeres son más propensas a participar en él en comparación con los hombres, bien en relación a lesiones concretas sospechosas o a raíz de la exposición solar acontecida a lo largo de la vida(239)(240). También son ellas las que detectan el melanoma en sus parejas en muchas ocasiones(233).
- Por un lado, las tres barreras más reportadas por los médicos para hacer exploraciones cutáneas completas serían la falta de tiempo, las comorbilidades concomitantes y la propia vergüenza experimentada por el paciente. En el lado contrario, son factores que facilitan el chequeo cutáneo de forma global entre todos los médicos el que sea un paciente de alto riesgo de cáncer cutáneo, la demanda del paciente para un examen completo de todos sus nevos y el tener la formación dermatológica adecuada para hacerlo(241).

En cualquier caso hay cada vez más evidencia que podría apuntar hacia un mejor pronóstico en el melanoma motivado por el cribado médico(233). En diferentes estudios se reporta una mayor incidencia de melanomas in situ e invasores tras la implementación del cribado, los cuales vuelven a decrecer tras el cese del mismo. Además, el cribado conduce a más diagnósticos de melanomas en estadios precoces, mayor porcentaje de melanomas finos y melanomas in situ y menor porcenta-

je de melanomas gruesos. Por último, otros estudios apuntan incluso hacia una reducción en la incidencia de melanomas gruesos y una reducción en la mortalidad por melanoma(230) (236)(242)(243)(244). Ello podría dar pie a un nuevo análisis de los datos mundiales por el USPSTF(231).

Se resumirán a continuación los distintos escenarios en que dicho cribado puede ser llevado a cabo, desde el cribado poblacional al cribado “oportunista” en el ámbito de la atención primaria (aprovechando por ejemplo una revisión rutinaria por otro motivo) hasta llegar al ámbito de la dermatología general y la forma más especializada de consulta, la consulta de lesiones pigmentadas. Se irán mostrando paralelamente los estudios más emblemáticos publicados en relación a este tema.

### **1.2.5 Escenarios para el cribado**

Cribado poblacional.- El proyecto SCREEN (Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany) fue un estudio muy relevante de un año de duración (Julio 2003- Junio 2004), llevado a cabo en Schleswig-Holstein, un estado situado en el Norte de Alemania. Participaron en él 360.288 personas (tasa de participación del 19%). Todos los ciudadanos mayores de 20 años con seguro médico estatutario fueron candidatos a que se les realizara una exploración cutánea completa durante el periodo del estudio. Dicho cribado podía ser llevado a cabo por un médico de atención primaria (tras recibir una formación adecuada) o por el dermatólogo; de hecho, un 77% eligió ser chequeado en primer lugar por un médico de familia, y el porcentaje restante ser visto por un dermatólogo directamente. El 50% de los participantes fueron mayores de 50 años. Al 26% se le encontraron lesiones sospechosas de cáncer cutáneo o fueron considerados de alto riesgo, y un 9%, al ser historiados, referían antecedentes personales o familiares en primer grado de melanoma. Finalmente, se objetivaron 3103 tumores malignos cutáneos. Entre 2000 y 2009, la mortalidad por melanoma en este estado decayó en un 47% en hombres y un 49% en mujeres. Dicho descenso de la mortalidad fue

significativamente diferente de las regiones adyacentes donde no se había hecho cribado y donde la mortalidad permaneció estable en el mismo periodo(242)(245).

Aunque no permite extraer conclusiones definitivas, este estudio apoyaría el cómo un cribado poblacional que involucre a médicos de familia y dermatólogos podría conducir a una reducción en la mortalidad por melanoma(231). Aun así, la evidencia sigue siendo baja a día de hoy y los estudios necesarios para obtener una evidencia de mayor calidad precisan unos recursos logísticos y económicos que hasta ahora los han hecho inviables(230). Los hallazgos prometedores del proyecto SCREEN sirvieron para expandirlo en el 2008 ampliamente por el territorio alemán en individuos mayores de 35 años; sin embargo, todavía no se ha constatado que rebaje la mortalidad atribuible a este tumor, tal y como se había evidenciado en el proyecto piloto (246)(247).

Pero, ¿y qué ocurrió con la incidencia? En los años siguientes a la implantación del proyecto SCREEN y del programa de cribado nacional sí se constató un aumento llamativo de la incidencia de melanoma de más del 35-40%, probablemente achacable a las actividades de cribado(248). No obstante, quedan todavía por ver la repercusión real y los costes totales de este tipo de programas(249).

Cribado en el lugar de trabajo.- Un programa de cribado de cáncer de piel llevado a cabo entre los empleados del Laboratorio Nacional Lawrence Livermore (California, EEUU) entre los años 1984-1996 constató cómo la educación en melanoma, la promoción de la autovigilancia y la oportunidad de ser revisado por un dermatólogo resultaron en una reducción del 69% en el diagnóstico de melanoma > 0.75 mm de Breslow junto con una reducción significativa en la mortalidad comparando con los datos de mortalidad de California, que se mantuvo hasta al menos 3 años después de que los empleados se jubilaran o dejaran el laboratorio por otros motivos(243).

Cribado en la consulta médica.- Diferentes estudios señalan que los melanomas detectados por diversos profesionales de la salud a través de exámenes específicos de piel o aprovechando la realización de una exploración física rutinaria (“cribado oportunista”) son más finos que los detectados por pacientes o familiares(250)(251)(252)(253)(254)(255)(256)(257)(258). En concreto, en un análisis de 9 estudios realizados en diferentes países sobre más de 7500 pacientes se evidenció que esta reducción en el grosor podía alcanzar los 0.55 mm(235).

Aitken et al(252) reportan en 2010 un estudio caso-control en 7586 residentes de Queensland (Australia) de 20-75 años con un diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma cutáneo primario. Aquellos que habían sido explorados en algún ámbito médico en los 3 años previos tenían un 14% menos de riesgo de haber sido diagnosticados de melanoma grueso de más de 0.75 mm de espesor, frente a los individuos que no habían recibido tal exploración (odds ratio [OR], 0.86 [intervalo de confianza 95% {CI}, 0.75-0.98]). La disminución en el riesgo era más acusada en los melanomas más gruesos (con una reducción en el riesgo del 17% y 40% para lesiones de entre 1.50-2.99 mm y  $\geq 3$  mm, respectivamente), resultando en una reducción estimada del 26% en las muertes por melanoma a 5 años en los pacientes explorados frente a los no explorados. El cribado se asoció también a un aumento del 38% del riesgo de ser diagnosticado de un melanoma invasor fino ( $\leq 0.75$  mm) (OR, 1.38 [95% CI, 1.22-1.56]). Otro estudio emblemático en este aspecto, publicado por Swetter et al (255) en 2012, aportó más evidencia en este sentido; los pacientes a los que un médico (médico de familia o dermatólogo) les había realizado una exploración cutánea completa en el año previo al diagnóstico de melanoma invasor tenían más del doble de probabilidades de tener un melanoma más fino (OR, 2.51 [95% CI, 1.62-3.87]). Reportan los autores que el mayor beneficio se obtendría en mayores de 60 años (OR, 4.09 [95% CI, 1.88-8.89](255).

La integración del examen cutáneo dentro de las revisiones rutinarias llevadas a cabo por el médico de atención primaria, con posibilidad de derivar al dermatólogo en caso necesario, parece una buena estrategia a priori para reducir la mortalidad ocasionada por el cáncer de piel. Curiosamente, algunos estudios señalan además que pacientes en riesgo de desarrollar melanomas de mal pronóstico (>3 mm, nodulares, ulcerados) como son los varones mayores de 50 años, suelen preferir acudir al médico de atención primaria más que al dermatólogo. Así, la labor del médico de atención primaria en estos casos más avanzados que con menor frecuencia llegan al especialista sería clave (231)(259).

Cribado en masa dirigidos por dermatólogos.- Nos referimos fundamentalmente a la campaña del Euromelanoma, programa de prevención de carácter anual y gratuito en más de 20 países europeos que incluye no sólo chequeos cutáneos sino también campañas informativas y de divulgación acerca del cáncer de piel y conductas saludables a la hora de la exposición solar. En sus 10 primeros años, la campaña del Euromelanoma inspeccionó a más de 260.000 individuos. Entre las casi 60.000 personas vistas en 2009 y 2010, la mayoría fueron mujeres (64%), con una edad media de 43 años (en el caso de las mujeres) y 46 años (en los hombres). Un 33% de los individuos eran de fototipo I y II. La dermatoscopia fue usada en el 78% de las exploraciones en las que se sospechaba clínicamente un melanoma y a casi el 75% de las personas cribadas se les realizó una exploración clínica completa. La tasa de sospecha de melanoma osciló entre el 1.1-19.4% (media, 2.8%), y el valor predictivo positivo fue del 13%. La tasa de detección de melanoma osciló entre el 0.1-1.9%(260).

Cribado en dermatología general.- Se ha visto que la exploración por un dermatólogo ha mostrado tener una relativamente alta sensibilidad y especificidad(175). Durbec et al(259) objetivaron que los melanomas más finos vistos en el ámbito de la dermatología general correspondían a pacientes que estaban en seguimiento

por sus nevos melanocíticos o que acudían por otro motivo dermatológico diferente. Cada vez hay más evidencia en torno a las ventajas de las exploraciones cutáneas completas “oportunistas” aprovechando otra consulta dermatológica. No sólo permiten la detección de un melanoma por cada 400 pacientes vistos, que de otra manera pasaría sin diagnosticar, sino que además las exploraciones cutáneas completas oportunistas se asocian a melanomas más finos, con más probabilidad de que muchos de ellos sean *in situ* (253)(258)(261). No obstante, no hay un protocolo claro sobre cómo han de ser las exploraciones físicas en el dermatólogo, lo que convierte al cribado en una tarea compleja de cara a ser integrada en el día a día en consulta(175).

En los pacientes de alto riesgo también los beneficios parecen claros. En pacientes con antecedentes personales de melanoma los segundos melanomas se diagnostican en estadios más tempranos(262). La vigilancia más estrecha contribuye muy probablemente al mejor pronóstico. Shore et al realizaron un estudio retrospectivo sobre 18.000 pacientes cribados durante 17 años en una clínica privada con el fin de investigar la eficacia del cribado en pacientes con alto riesgo de melanoma y encontraron hallazgos muy llamativos a la par que relevantes para nuestra práctica clínica; todos los melanomas se diagnosticaron con un espesor  $\leq 0.15$  mm, y no hubo muertes atribuidas a melanoma, recurrencias o necesidad de realización de ganglio centinela. Entre las posibles explicaciones citan no sólo la práctica de exploraciones corporales completas con obtención de biopsia en caso de lesiones sospechosas, sino también los recordatorios efectuados a los pacientes sobre siguientes citas planificadas, basado en la importancia de la monitorización continuada(263).

Cribado en la Consulta de Lesiones Pigmentadas.- Es la forma más especializada de tipo de consulta. Las consultas de lesiones pigmentadas (CLP) son unidades establecidas a donde los sujetos con lesiones pigmentadas sospechosas pueden ser rápidamente referidos para evaluación. Esto ofrece un gran beneficio pues reduce



los retrasos en el diagnóstico. Además, al contar normalmente con dispositivos como la dermatoscopia digital, que facilitan al clínico la detección de nuevas lesiones sospechosas o cambios problemáticos en las ya existentes, estas unidades podrían ser especialmente útiles para el seguimiento desde edades tempranas de pacientes con múltiples nevos clínicamente atípicos o alto número de nevos y/o con historia familiar fuerte de melanoma, en los que resulta complicado observar y documentar cada cambio en la historia clínica(175)(233)(264)(265).

El acceso a ellas varía según el país. En nuestro entorno, es una consulta a la que el paciente accede normalmente referido por el dermatólogo general, aunque casos con alta sospecha de malignidad pueden ser referidos directamente desde el médico de atención primaria. No obstante, en el caso de la medicina privada es el propio paciente el que puede solicitar ser visto en estas unidades, sin haber pasado un filtro previo.

Se ha reportado en este tipo de consulta una sensibilidad en la detección del melanoma del 86.7% y una especificidad del 95.4%(266). Según un estudio publicado en 2011, los pacientes en seguimiento en una CLP tienen más melanomas in situ que los pacientes vistos por primera vez (70% vs 57%;  $p < 0.001$ ), melanomas invasores más finos (0.45 mm vs 0.82 mm;  $p = 0.002$ ) y menor incidencia de ulceración y mitosis(254). Un acceso urgente a estas consultas fuera de las citas planificadas, en caso de producirse cambios, parece de esencial importancia con el fin de diagnosticar precozmente ciertos melanomas que de esperar a la cita programada llegarían en estadios más avanzados(267).

Sin embargo, son pocos los estudios publicados en nuestro medio sobre cómo se desempeña el diagnóstico en una CLP, quedando todavía por valorar su auténtico impacto en el diagnóstico precoz de melanoma, entre otras cuestiones(268)(269).

### 1.2.6 ¿A quién se debe dirigir el cribado?

Aunque en zonas con incidencia muy alta de melanoma podría ser útil el examen a toda la población, lo habitual es que hecho de esta manera, la rentabilidad no sea buena (“poco melanoma para mucho paciente visto”)(233).

El cribado en individuos sin antecedentes personales y/o familiares de melanoma tiene más probabilidades de resultar exitoso si se dirige a individuos de  $\geq 50$  años(233)(270). Realizar el cribado en pacientes de bajo riesgo puede conducir a un mayor número de biopsias de lesiones benignas, resultando en más cicatrices, gasto, y en algunos pacientes, ansiedad(271)(272). Además, puede contribuir a que los pacientes que realmente lo necesitan lleguen más tarde al dermatólogo, ya que se ocupan más huecos de consulta e inevitablemente se genera más demora(258). Por el contrario, el cribado preferencial de los pacientes con riesgo alto de desarrollar melanoma incrementará la prevalencia de la enfermedad en la población cribada, disminuyendo la tasa de falsos positivos y mejorando el coste-efectividad(233).

Así, para maximizar la eficiencia, el cribado de melanoma debe ser selectivo; es decir, debe estar dirigido a aquellos que más se beneficiarían de ello. Volvemos, por tanto, a la pregunta con la que iniciábamos este párrafo: ¿Quiénes son estos individuos? Los hemos ido viendo a lo largo de la introducción(233)(273):

- Individuos con factores de riesgo conocidos de melanoma.
- Individuos en riesgo de tener un melanoma de mal pronóstico que pueda conducir a un desenlace fatal.
- Individuos que tengan menos posibilidades de detectarse ellos mismos su melanoma.

Si este enfoque es el adecuado en nuestro medio será debatido en profundidad más adelante conforme a nuestros resultados, y a la luz de publicaciones recientes.

### **1.2.7 Y sin olvidarnos de ...**

La prevención primaria. Es fundamental enseñar a los pacientes de alto y bajo riesgo conductas saludables en relación a la fotoexposición, los signos de alarma que hacen sospechar un melanoma, así como mostrar cómo se deben realizar las autoexploraciones y fomentar su carácter periódico. El material visual puede resultar de gran ayuda para ello(233). Individuos con ciertas profesiones no médicas, como estilistas, peluqueros o masajistas pueden estar en buena disposición para expandir el cribado si están adecuadamente entrenados para ello (174)(175)(179)(231)(274)(275).



## **2. OBJETIVOS**



Los objetivos planteados en este trabajo son los siguientes:

- 1.- Describir y analizar globalmente las características clinicopatológicas básicas de todos los melanomas cutáneos extirpados en el Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Infanta Sofía o en cualquiera de sus Centros de Especialidades y Centros de Salud de su área de influencia (Dirección Asistencial Norte (antigua Área V) de la Comunidad de Madrid) entre los años 1990-2014.
- 2.- Describir la evolución temporal y los cambios producidos entre nuestros melanomas y analizar la distribución de diversas características clínicas y factores pronósticos histológicos en función del quinquenio en el que fueron extirpados: periodo 1 (1990-1994), periodo 2 (1995-1999), periodo 3 (2000-2004), periodo 4 (2005-2009), periodo 5 (2010-2014).
- 3.- Analizar diversos parámetros clinicopatológicos según el ámbito asistencial en el que se decidió la extirpación de los tumores, con el fin de caracterizar los melanomas que están llegando a los tres tipos de consulta de nuestro sistema sanitario (médicos no dermatólogos, dermatólogos generales y unidades especializadas de lesiones pigmentadas).
- 4.- Caracterizar específicamente los perfiles clínicos e histológicos así como el diagnóstico clínico de presunción de los melanomas extirpados sin sospecha, ya sea globalmente o en función del periodo temporal y ámbito asistencial en el que se se decidió su escisión.
- 5.- Evaluar las características clinicopatológicas de los melanomas detectados y extirpados en la Consulta de Lesiones Pigmentadas (CLP) con el fin de reconocer indicadores referentes a la calidad y eficiencia del trabajo llevado a cabo en ella. A este respecto se analizan específicamente los melanomas diagnosticados en primera consulta a CLP que no habían sido sospechados por

el paciente o sus familiares ni detectados en una evaluación previa reciente en dermatología general o cualquier otro ámbito no dermatológico. También se estudian los melanomas diagnosticados en CLP (tanto en primera consulta como en revisiones sucesivas) que se desarrollaron en pacientes con múltiples nevos melanocíticos y que fueron remitidos a la unidad para valoración y seguimiento dada la complejidad del seguimiento en este tipo de pacientes.

- 6.- Concretar y perfilar el papel de una CLP en la epidemiología del melanoma mediante la comparación de ciertas circunstancias básicas que tuvieron lugar al diagnóstico, tales como la advertencia o no advertencia de la lesión por parte del paciente, la condición que motivó la extirpación durante el seguimiento y el tipo de consulta en CLP al diagnóstico.



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



### 3.1 PACIENTES Y TUMORES

Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los melanomas cutáneos diagnosticados histológicamente en dos centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid, el Hospital Universitario La Paz (HULP) y el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) entre 1990 y 2014. El Hospital Universitario La Paz fue hasta 2008 el centro hospitalario de referencia de la antigua Área V de la Comunidad de Madrid, pero desde que el Hospital Universitario Infanta Sofía iniciara su andadura en dicho año, ambos son los centros hospitalarios de referencia de lo que ahora se conoce como Dirección Asistencial Norte de la Comunidad de Madrid.

La fuente utilizada para identificar los melanomas incluidos en este estudio ha sido la base de datos informatizada del Departamento de Anatomía Patológica de ambos hospitales. Sólo se han incluido los melanomas cutáneos primarios que hubieran sido extirpados y confirmados histológicamente entre el 1 de Enero de 1990 y el 31 de Diciembre de 2014 en el Servicio de Dermatología o cualquier otro Servicio Hospitalario del HULP o HUIS, Centros de Especialidades o Centros de Salud adscritos. Se excluyeron específicamente aquellos MM extirpados en otros centros hospitalarios bien públicos o privados que hubieran sido remitidos para completar tratamiento quirúrgico (ampliación de márgenes y/o ganglio centinela), motivo por el cual también podían estar registrados en la base de datos de anatomía patológica al realizarse la búsqueda con la palabra “melanoma”. Al analizarse solamente los melanomas cutáneos quedaron excluidos aquellos melanomas que asentaran en mucosas o semimucosas oral, nasal, ocular, anal o genital (excepto los que pudieran estar localizados en párpado o piel genital externa), los melanomas primarios de partes blandas y las metástasis cutáneas de melanoma, aun cuando éstas fuesen únicas sin otro tipo de metástasis cutáneas, linfáticas o viscerales durante el seguimiento y pudiera plantearse el diagnóstico diferencial con un melanoma primario dérmico o subcutáneo.

Una vez tuvimos los pacientes identificados se revisaron los datos clínicos e histológicos de los melanomas de cada paciente. Los datos clínicos se extrajeron de la historia clínica del paciente, en papel o electrónica, según el Hospital y el año del diagnóstico. A este respecto, la información clínica relativa a los melanomas del HULP se encontró mayoritariamente en papel (aunque en los últimos años del estudio hubo cada vez más disponibilidad de obtener estos datos en la historia clínica informatizada), mientras que la información relativa a los melanomas del HUIS estaba desde el inicio informatizada. Los datos histológicos se obtuvieron del informe anatomopatológico de la lesión, en el que habitualmente se encontraba también el diagnóstico clínico de sospecha, complementando así la información encontrada en la historia clínica. También se consultaron las imágenes clínicas y dermatoscópicas de los casos en que éstas estuvieran disponibles, bien a través del archivo fotográfico de Dermatología, fotos Polaroid® (guardadas en la historia clínica o bien facilitadas por el propio paciente) o del archivo de imágenes de los equipos de dermatoscopia digital Molemax II® (disponible en el Hospital Universitario La Paz entre los años 2003 y 2013), Fotofinder® (disponible en el Hospital Universitario Infanta Sofía desde su apertura hasta la actualidad) y MoleMax HD® (el cual sustituyó a MoleMax II en Julio 2013 en el HULP y es el dispositivo que se está utilizando en la CLP en el momento actual). En algún caso se contactó con el propio paciente o familiares para recabar información que no estaba recogida o que estaba incompleta en la historia clínica.

Todos los datos recogidos en este proyecto fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor, y con la aceptación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de ambos hospitales en Julio de 2014 para que pudiera ser llevado a cabo. Las variables recabadas sobre cada tumor se detallan a continuación:

1. Sexo del paciente.
2. Edad del paciente en el momento del diagnóstico. Se consideró la edad como variable continua y también categorizada en 3 grupos (< 40 años, 40-60 años, >60 años).
3. Localización anatómica del tumor primario, definida de la siguiente forma: cara y cuello, cuero cabelludo, tronco anterolateral (incluyendo genitales), tronco posterior, miembros superiores, miembros inferiores (incluyendo glúteos), palma y región ungueal de manos y por último, planta y región ungueal de pies.
4. Tamaño máximo del tumor (diámetro máximo, en milímetros), al considerarse que podía ser un parámetro que reflejara la precocidad diagnóstica y una mayor o menor dificultad diagnóstica. Se analizó el tamaño como variable continua y también categorizado en 4 intervalos:  $\leq 5$  mm, 5.01-10 mm, 10.01-20 mm y  $>20$  mm.
5. Tipo histológico: léntigo maligno, melanoma in situ, léntigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma sobre nevus congénito, melanoma lentiginoso acral, melanoma nodular y otros tipos más infrecuentes (spitzoide, nevoide, desmoplásico, verrucoso, equino, etc).
6. Nivel de invasión de Clark (I-V) y espesor tumoral en mm (índice de Breslow) de forma continua y agrupado en 5 intervalos, según los puntos de corte recomendados en la evaluación del tumor primario (T) de la 7ª clasificación de la AJCC(97): Tis, T1 ( $\leq 1$  mm), T2 (1.01-2 mm), T3 (2.01-4) y T4 ( $>4$  mm). No se incluyó la ulceración ni el índice mitótico entre las variables histológicas, dado que no estuvieron presentes en todas las clasificaciones vigentes de la AJCC a lo largo del periodo analizado, y por ello, no se encontraron disponibles de forma sistematizada entre nuestros melanomas.

7. Año de diagnóstico del melanoma. Para analizar las diferencias existentes a lo largo del estudio, los pacientes se dividieron en cinco quinquenios:
- Periodo 1 (años 1990-1994). No existía todavía una consulta especializada en melanoma, por lo que el manejo de los pacientes considerados de riesgo, así como de cualquier lesión cutánea sospechosa de melanoma corría a cargo de cualquier dermatólogo del Servicio. No se efectuaba seguimiento fotográfico y la dermatoscopia manual no se empleaba de forma rutinaria.
  - Periodo 2 (años 1995-1999). En 1995 se produjo la apertura de la Consulta de Lesiones Pigmentadas y a lo largo de este quinquenio tuvo lugar la incorporación del seguimiento con fotos panorámicas Polaroid® y dermatoscopia manual. Los pacientes llegaban a la CLP referidos básicamente por los dermatólogos generales del Servicio ante la presencia de múltiples nevos y/o atípicos, antecedentes personales y/o familiares de riesgo, o para valoración de lesiones que tuvieran especial dificultad diagnóstica para el dermatólogo general y pudieran ser sospechosas de melanoma.
  - Periodo 3 (años 2000-2004), en el que se incorporó la dermatoscopia digital (MoleMax II®) para seguimiento de pacientes con un número elevado de nevos melanocíticos atípicos, pero también para monitorización de pacientes con un número más moderado de lesiones pero clínicamente atípicas en los que el seguimiento en las consultas de dermatología general se veía comprometido.
  - Periodos 4 (años 2005-2009) y 5 (años 2010-2014), en los que se fue consolidando la CLP de ambos hospitales (en el HUIS desde 2008), junto con una ampliación del tiempo de consulta y de la plantilla a su

cargo. En concreto, en el periodo 5 la CLP funcionaba 4 días a la semana en HULP y 2 en HUIS, existiendo en líneas generales 2-3 huecos de 15 minutos para pacientes nuevos, 1 hueco al día para pacientes muy complejos con un tiempo asignado de 45 minutos (y un día a la semana específico para este tipo de seguimiento en HULP, con 5 huecos asignados) y 10-12 huecos de revisión rutinaria de 15-20 minutos para pacientes considerados menos problemáticos en su manejo. En 2014, ya eran 5 los dermatólogos (3 en HULP, 2 en HUIS) encargados de tales unidades.

8. **Ámbito asistencial de diagnóstico**, entendiendo como tal el ámbito en el que se detecta que una lesión concreta es problemática y en el que se decide la extirpación de la misma, ya sea con / sin sospecha clínica de melanoma (no es por tanto quién realiza la extirpación). Se consideraron 3 ámbitos posibles de diagnóstico:
  - **Ámbito no-Dermatológico (no-D)**: médicos de atención primaria y cualquier médico no especialista en dermatología.
  - **Ámbito de Dermatología General (DG)**, tanto facultativos especialistas de área como médicos internos residentes en formación.
  - **Ámbito de la Consulta de Lesiones Pigmentadas (CLP)** de ambos Servicios de Dermatología.
9. **Sospecha diagnóstica principal** (o la referida específicamente en la historia clínica del paciente como la más probable si se mencionaban varios diagnósticos) del ámbito en el que se decide la extirpación de la lesión, y que es la responsable de la conducta que se sigue posteriormente. Este ítem se organizó en 6 categorías:

- Melanoma.
- Lesión melanocítica benigna (no sospechosa de melanoma a pesar de la posible atipia clínica).
- Lesión no melanocítica maligna (ej, el melanoma es confundido clínicamente con un carcinoma basocelular).
- Lesión no melanocítica benigna (ej, el melanoma se confunde con una queratosis seborreica).
- Tumoración (sin más información).
- No disponible.

**10.** En el ámbito específico de los melanomas detectados en la Consulta de Lesiones Pigmentadas se recogieron además los siguientes datos con el fin de caracterizar mejor los melanomas aquí diagnosticados:

- Existencia o no de múltiples nevos melanocíticos en el paciente al que se le detecta el melanoma en CLP.
- Advertencia / no advertencia por parte del paciente de ciertos hallazgos en la lesión que posteriormente se confirma como melanoma (ya sean síntomas como picor o sangrado o porque el paciente la identifique como nueva o cambiante).
- Tipo de consulta en CLP en que se detecta el melanoma, categorizado en las siguientes opciones:



- Primera Consulta a CLP sin evidencia de consulta reciente en otro ámbito inferior (ej, trabajador del centro hospitalario, familiar o amigo que acude directamente sin haber sido visto previamente por ningún médico para valoración de sus lesiones melanocíticas).
- Primera Consulta a CLP con evidencia de visita previa reciente en otro ámbito en los 3 meses previos (ej, paciente visto en DG sin sospecha clínica de melanoma pero que es derivado a la CLP para valoración y ya en la primera consulta se detecta el melanoma). La elección de los 3 meses como punto de corte está basada en que este plazo de tiempo es razonablemente corto como para permitir la aparición de un nuevo melanoma o el desarrollo de cambios sustanciales en una lesión entre dos visitas cercanas en el tiempo; además, es un tiempo de demora que puede ser habitual en pacientes que no precisan de ser valorados de forma preferente.
- Seguimiento sin dermatoscopia digital. El MM se diagnostica mediante control fotográfico con fotos Polaroid® y apoyo de la dermatoscopia manual, principalmente en los primeros años de la CLP donde todavía no se había incorporado la dermatoscopia digital.
- Seguimiento mediante mapeo parcial. El MM se detecta bajo esta modalidad de seguimiento en la que se toman fotos corporales y se monitorizan con DD un menor número de lesiones melanocíticas por paciente.

- Seguimiento mediante mapeo completo. Es la modalidad más específica de seguimiento, y la que más tiempo consume, al grabarse fotos corporales totales y un número elevado de lesiones melanocíticas por paciente para seguimiento posterior.
- Condición que motivó la extirpación en los MM detectados en los pacientes en seguimiento en CLP, siempre que hubiera mención explícita en la historia clínica y/o control con dermatoscopia digital que la acreditara, agrupada en 3 categorías:
  - Lesión nueva.
  - Cambios macroscópicos al comparar las fotos corporales (cambios en tamaño o pigmentación).
  - Cambios microscópicos exclusivos sin que fueran advertidos cambios macroscópicos, a expensas de crecimiento asimétrico de la lesión, cambios asimétricos en la pigmentación o desarrollo de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma.

## 3.2 ESQUEMA DE TRABAJO

Una vez recogida toda la información, se pusieron en marcha las siguientes líneas de trabajo con el fin de alcanzar los objetivos planteados:

- 1.- Analizar globalmente los datos epidemiológicos de nuestros melanomas (1526 tumores acontecidos en 1458 pacientes) para evaluar si están en línea con otras series de nuestro entorno, realizando una comparación específica de las distintas características clínicas e histológicas por sexo y grupos de edad (>40 años, 40-60 años, >60 años). Conocer la existencia de ciertos perfiles epidemiológicos nos ayudará a establecer y potenciar las estrategias más adecuadas de cara a un diagnóstico precoz.
- 2.- El estudio de los MM en los cinco quinquenios del trabajo puede ofrecer una excelente perspectiva temporal de la evolución epidemiológica del melanoma, permitiéndonos valorar si ha habido un aumento en la incidencia y si se han producido cambios en nuestros melanomas a lo largo de estos 25 años, tal y como apuntan diversos estudios publicados hasta la fecha.
- 3.- El análisis de los melanomas según el ámbito asistencial en el que se decidió su extirpación nos permite conocer los melanomas que están siendo diagnosticados en los tres ámbitos (médicos no dermatólogos, dermatólogos generales y unidades de lesiones pigmentadas) e implementar medidas educativas y formativas de cara a un mejor y más temprano reconocimiento de los melanomas que están llegando a los diferentes tipos de consulta. En lo referente a CLP, consideraremos en este apartado el conjunto total de MM aquí diagnosticados ( $n = 376$ ), tanto en primera visita como en cualquier forma de seguimiento y que posteriormente desglosaremos según diferentes aspectos.
- 4.- Un diagnóstico incorrecto inicial del melanoma puede tener repercusiones importantes. Caracterizar ese error es muy importante, ya que constituye un área

susceptible de mejora. La evaluación de las características clinicopatológicas y del diagnóstico clínico de presunción de los melanomas extirpados sin sospecha clínica correcta, ya sea en conjunto ( $n = 439$ ) o de forma específica por periodos y por ámbitos, nos ayuda a este respecto.

- 5.- Este trabajo analiza muchos aspectos relacionados con la CLP que nos van a permitir perfilar mejor su papel sobre la epidemiología del melanoma e identificar indicadores relativos a la eficiencia y calidad del trabajo desarrollada en ella. A una CLP se le debería pedir una mayor precisión diagnóstica que en otros niveles y una mayor capacidad o pericia para diagnosticar melanomas más finos y pequeños. Con este fin se han identificado y estudiado los MM diagnosticados en primera consulta en CLP a pacientes con constancia clara de haber sido valorados recientemente en otro ámbito asistencial y que habrían pasado desapercibidos ( $n = 151$ ), comparándolos con el resto de melanomas no detectados en CLP de los mismos periodos (años 1995-2014). Por otro lado, también se evalúan las características clinicopatológicas de los MM acontecidos en pacientes de CLP de primera visita o seguimiento con múltiples nevos melanocíticos ( $n = 138$ ), los cuales resultan difíciles de evaluar y vigilar, sobre todo en ámbitos asistenciales donde el tiempo por paciente es más limitado y no se disponen de los recursos apropiados. Estos MM se comparan con el resto de MM en los tres últimos periodos (2000-2014), en los cuales la CLP ya estaba consolidada y el seguimiento fotográfico con fotos Polaroid o mediante dermatoscopia digital formaba parte del protocolo habitual.
- 6.- No siempre es el médico el que diagnostica el melanoma. En muchas ocasiones es el propio paciente el que percibe ciertos hallazgos que le llevan a consultar y que ponen en la pista al médico de una posible lesión problemática. Así, un criterio adicional de calidad es el análisis específico de los MM inadvertidos por el paciente, que podrían ser más finos y pequeños. Para ello se comparan los

MM inadvertidos ( $n = 187$ ) frente a los advertidos por los pacientes detectados en el ámbito de la CLP entre los años 2000-2014.

7.- Por último, en un subgrupo de melanomas ya de por sí muy finos como es el que acontece en CLP sería deseable que los melanomas detectados en seguimiento tuvieran también un menor grosor y tamaño. En este sentido se estudian los MM de CLP no advertidos por el paciente bajo el prisma de las condiciones (primera consulta, lesión nueva en seguimiento o cambios macro o microscópicos a lo largo del mismo) que motivaron su extirpación ( $n = 164$ ). Además, con el fin de clarificar cuál sería la mejor forma de seguimiento se realiza un análisis pormenorizado (incluyendo o excluyendo los MM advertidos por el paciente (356 y 187 MM, respectivamente)) de los MM extirpados en CLP en función del tipo de consulta al diagnóstico (primera consulta, seguimiento sin dermatoscopia digital, seguimiento mediante mapeo parcial o completo). Todo ello referido a los últimos 15 años del trabajo nuevamente, porque como hemos comentado previamente, es el periodo en el que el seguimiento fotográfico estaba plenamente incorporado a la rutina diaria en CLP.

### **3.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de las variables recogidas se ha llevado a cabo con el programa SAS (versión 9.4), considerando como nivel de significación estadística  $p < 0.05$ .

Se realizó un análisis descriptivo con los resultados en las variables cualitativas en forma de frecuencia y porcentajes. Los valores de las variables cuantitativas se han expresado mediante la media aritmética con la desviación estándar, la mediana y el rango.

Todas las comparaciones se han realizado mediante test paramétricos, comprobando con sus equivalentes no paramétricos en el caso de que no se cumpliesen las hipótesis de normalidad en la distribución muestral. Los test estadísticos usados han sido los siguientes:

- Para comparar la existencia de relación entre variables cualitativas se ha usado el test de la Chi-cuadrado. Si este test resultaba significativo, se aplicaron análisis de correspondencias para determinar la relación existente entre los valores de las variables cualitativas. En algunos análisis con muchas modalidades posibles no se pudo establecer la significación estadística por contener algunas de ellas un número muy pequeño de casos. Esta situación aparecerá en el texto como significación estadística indeterminada.
- Para determinar si existían diferencias entre grupos o poblaciones con respecto a variables cuantitativas de interés se ha utilizado análisis de la varianza (ANOVA), así como los test estadísticos no paramétricos (Kruskal-Wallis) para salvaguardarnos de las hipótesis de distribución normal. Los test múltiples de Duncan se realizaron con el fin de saber los grupos entre los cuales se producían esas diferencias.

## **4. RESULTADOS**





El conjunto de la muestra incluye un total de 1526 melanomas cutáneos acontecidos en 1458 pacientes que tuvieron 1 o más melanomas. Los datos referentes a la edad y sexo se pudieron recoger en todos los casos, pero el resto de variables tenían algunas variables ausentes. Así, los datos en relación al espesor de Breslow se refieren a 1498 melanomas y los derivados del nivel de Clark a 1493 tumores. Gran parte de los datos perdidos en cuanto al Breslow ocurrieron debido a la realización de extirpaciones incompletas (como el shaving o afeitado) o biopsias incisionales diagnósticas en melanomas metastásicos y/o inoperables. Por otro lado, localización, tamaño y tipo histológico pudieron ser recogidos en 1484, 1473 y 1524 casos, respectivamente.

Dada la gran cantidad de datos obtenidos, remarcaremos en el texto los resultados más importantes de cada análisis. Los resultados completos se exponen minuciosamente en las **Tablas (Tabla 4.1 a 4.9)** y se discutirán posteriormente, poniéndolos en relación con la literatura existente que hemos tenido oportunidad de revisar.

## **4.1 CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LOS MELANOMAS CUTÁNEOS EXTIRPADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (HULP) Y HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA (HUIS) ENTRE LOS AÑOS 1990-2014 (Tablas 4.1 y 4.2)**

### **4.1.1 Número de casos y distribución por sexo y edad**

- Se detectaron un total de 1526 melanomas cutáneos primarios.
- Hubo igualdad en la distribución de MM por sexo, ya que se detectaron 779 MM (51.05%) en mujeres y 747 MM (48.95%) en hombres.

- La edad media en el momento del diagnóstico fue de 59.02 años (DS 17.35), con un rango de 12.1 a 101.3 años.
- Aproximadamente la mitad de los casos se diagnosticaron en pacientes mayores de 60 años.
- 68 pacientes tuvieron más de un melanoma diagnosticado durante el periodo de estudio, por lo que el total de individuos de la muestra es de 1458 sujetos, 757 mujeres y 701 varones.

#### **4.1.2 Espesor de Breslow y niveles de Clark**

- El espesor medio fue de 1.59 mm (DS 3.14), y la mediana fue de 0.50 mm con un rango de 0 a 30 mm.
- El espesor medio de los melanomas invasores fue de 2.28 mm (DS 3.54), siendo la mediana de 0.86 mm con un rango de 0.01-30 mm.
- El 39.79% de los MM tuvieron un espesor de Breslow situado entre 0.01-1 mm.
- El nivel de Clark más frecuente fue el nivel I (30.21%), seguido muy de cerca del nivel III y II (24.72% y 24.51% respectivamente).

#### **4.1.3 Tamaño de la lesión**

- El tamaño medio global fue de 14.31 mm (DS 10.63) y la mediana de 12 mm, con un rango de 2-100 mm.
- La mayor parte de los MM (40.33%) se situaron en el intervalo de tamaño “10.01-20 mm”. Sólo un 5.30% de los casos presentaron un tamaño “menor o igual a 5 mm”.

#### **4.1.4 Localización anatómica**

- Las tres localizaciones donde los melanomas se localizaron con mayor frecuencia fueron el tronco posterior (29.78%), MMII (19.07%) y cara y cuello (17.79%).

#### **4.1.5 Tipo histológico**

- El MES fue el subtipo histológico más frecuente (43.11%). En segundo y tercer lugar se posicionó el MiS (19.42%) y el MN (9.71%).

#### **4.1.6 Relación entre el sexo y otras características clinicopatológicas (Tabla 4.1):**

##### **4.1.6.1 Edad**

- No se encontraron diferencias significativas en relación a la edad media entre varones y mujeres.

##### **4.1.6.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- Los melanomas diagnosticados en varones mostraron un espesor de Breslow ligeramente superior a los diagnosticados en mujeres (Breslow medio (DS) y mediana, 1.69 mm (3.12) y 0.55 mm vs 1.50 mm (3.16) y 0.49 mm), pero sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0.07$ ) (**Gráfica 1**).
- Dicha tendencia se mantenía al analizar exclusivamente los MM invasores, pero nuevamente sin llegar a ser significativa.

#### 4.1.6.3 Tamaño de la lesión

- Los hombres mostraron tendencia a presentar tumores de mayor tamaño al diagnóstico que las mujeres, con un diámetro mayor medio de 14.51 mm (DS 10.18) y 14.12 mm (DS 11.05) respectivamente, rozando la significación estadística aunque sin alcanzarla (**Gráfica 2**).

#### 4.1.6.4 Localización anatómica

- La localización más habitual de los melanomas en mujeres fueron los MMII, seguidos del tronco posterior y cara/cuello. Sin embargo, los melanomas que acontecían en varones se presentaron con mayor frecuencia en tronco posterior, seguido de cara/cuello y tronco anterolateral ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 3**).

#### 4.1.6.5 Tipo histológico

- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo histológico. Según el análisis de correspondencias múltiples, el diagnóstico de MN y LM se asoció más al sexo masculino y el diagnóstico de MLA y MiS se vinculó más al sexo femenino.

### 4.1.7 Relación entre la edad y otras características clinicopatológicas (Tabla 4.2):

#### 4.1.7.1 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- Se evidenció una tendencia hacia un aumento del Breslow de los melanomas extirpados conforme aumentaba la edad, aunque no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en el subanálisis de los mela-

nomas invasores, dicha tendencia sí resultó significativa ( $p < 0.0001$ ) **(Gráfica 4)**. El Breslow medio (DS) de los MM invasores en el grupo de <40 años, 40-60 años y >60 años fue 1.31 mm (1.81), 1.71 mm (2.90) y 3.04 mm (4.21) respectivamente. Este hallazgo está probablemente explicado porque en el primer análisis están incluidos los LM.

- Los pacientes mayores de 60 años mostraron una mayor proporción de MM con un espesor de Breslow mayor de 4 mm (16.49%) y nivel V de Clark (8.41%) ( $p < 0.0001$ ) **(Gráfica 5)**. No obstante, en todas las edades más de la mitad de los MM tenía un espesor de Breslow menor de 1 mm y un nivel de Clark I-II.

#### 4.1.7.2 Tamaño de la lesión

- Conforme se incrementó la edad, aumentó el tamaño de la lesión ( $p < 0.0001$ ) **(Gráfica 6)**. En los menores de 40 años, el tamaño medio fue de 9.64 mm (DS 6.65) y en el grupo de mayores de 60 años casi se duplicó esta cifra, siendo de 16.93 mm (DS 11.98).
- El grupo mayoritario de pacientes menores de 40 años (52.74%) presentó MM con un tamaño que oscilaba entre 5.01-10 mm. Sin embargo, el grupo mayoritario de pacientes de 40-60 años (39.55%) y mayores de 60 años (44.12%) presentó MM con un tamaño de entre 10.01-20 mm de diámetro máximo **(Gráfica 7)**.

#### 4.1.7.3 Localización anatómica

- De nuevo se observaron diferencias significativas en este apartado entre los menores y mayores de 60 años. En los pacientes menores de 60

años, los melanomas se localizaron de forma más frecuente en tronco y miembros inferiores. En los mayores de 60 años, la localización predilecta de los MM fue la región facial (27.43%), seguido a bastante distancia por las extremidades inferiores (16.27%). Por otro lado, la localización acral [mano (1.31%) y pie (7.35%)] se asoció más frecuentemente a la edad avanzada según el análisis de correspondencias múltiples (**Gráfica 8**).

#### 4.1.7.4 Tipo histológico

- El tipo histológico MES fue el más frecuente en todos los grupos de edad, aunque su proporción decaía ya en los mayores de 60 años. Además, en esta franja de edad se evidenció una mayor proporción de LM, LM-MM, MLA y MN ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 9**).

## 4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS SEGÚN EL PERIODO TEMPORAL DE EXTIRPACIÓN. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS CON EL PASO DEL TIEMPO (**Tabla 4.3**)

El número absoluto de melanomas diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del HULP y HUIS experimentó un constante aumento en todo el periodo analizado, aunque más notorio en los dos últimos quinquenios. En el periodo 1990-94 (primer periodo) se diagnosticaron un total de 124 melanomas, mientras que en el periodo 2005-09 (cuarto periodo) se detectaron 403 melanomas y en el último quinquenio analizado (2010-2014) 608 melanomas. Resumiremos a continuación los aspectos más importantes hallados a lo largo de los cinco quinquenios analizados.

#### 4.2.1 Edad y sexo

- En el periodo 1995-1999 se detectaron más MM en mujeres (64.86%) que en hombres (35.14%). En el resto de periodos, sin embargo, el porcentaje de MM en ambos sexos fue muy similar (1:1).
- En el último periodo analizado la edad fue ligeramente más avanzada que en el resto de periodos ( $p < 0.001$ ).

#### 4.2.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- El espesor de Breslow fue disminuyendo progresivamente lo largo de los cinco quinquenios, con diferencias señaladas entre el primer periodo con respecto al segundo/tercer periodo, y éste a su vez, con respecto al cuarto/quinto periodo. En el primer periodo (en el cual no estaba creada la CLP) el Breslow medio se situó en 3.25 mm (DS 4.04), descendiendo a 2.27 mm (DS 3.82) en el tercer periodo y 0.88 mm (DS 2.12) en el último periodo (**Gráfica 10**).
- Esta misma tendencia decreciente fue evidenciada para el espesor de Breslow de los melanomas invasores, estando especialmente acentuada entre los MM del primer (Breslow medio (DS), 3.34 mm (DS 4.06)) y los dos últimos periodos (2.23 mm (3.52) y 1.57 mm (2.49), cuarto y quinto periodo) ( $p < 0.0001$ ).
- Considerando el espesor de Breslow por intervalos, en los 4 primeros quinquenios la mayor parte de los melanomas tenían un Breslow situado entre 0.01-1 mm.
- El porcentaje de melanomas con Breslow  $>2$  mm fue disminuyendo a lo largo del tiempo. Sin embargo, no se objetivó descenso en el número absoluto de los mismos.

- En relación al nivel de Clark se observó un aumento progresivo significativo de los melanomas con Clark I acompañado de un descenso del resto de niveles, más acentuado en los dos últimos periodos. Nuevamente, dicho descenso de los melanomas más gruesos no se tradujo en una reducción en cifras absolutas.

#### 4.2.3 Tamaño

- El tamaño de los melanomas extirpados también fue disminuyendo de forma significativa a lo largo del tiempo. Las diferencias fueron significativas entre el primer (tamaño medio (DS), 21.28 mm (DS13.09)) y segundo periodo (16.94 mm (11.73)), y éste a su vez con el tercer-quinto periodos (14.60 mm (11.52), 13.81 mm (9.73) y 12.47 mm (9.32) respectivamente) (**Gráfica 11**).
- Los melanomas con un tamaño de hasta 10 mm aumentaron progresiva y llamativamente a lo largo de todo el periodo de estudio, en términos absolutos y relativos (respecto al total de cada periodo). De forma paralela, los melanomas >20 mm de diámetro máximo fueron disminuyendo desde un 45.79% en el primer quinquenio hasta un 14.86% en el último quinquenio ( $p < 0.0001$ ).

#### 4.2.4 Localización anatómica

- No se encontraron diferencias relevantes. El tronco posterior fue la localización más habitual en todos los periodos.

#### 4.2.5 Tipo histológico

- El MES fue el tipo histológico más frecuente en cada uno de los periodos.



- Se observó un aumento significativo relativo y absoluto del LM y MiS en el cuarto y quinto periodo (**Gráfica 12**).
- En el último quinquenio se registró el porcentaje más bajo de MN (6.60%). Sin embargo, la frecuencia absoluta de este tipo histológico, lejos de disminuir, se incrementó en los dos últimos periodos.

### **4.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS SEGÚN EL ÁMBITO ASISTENCIAL EN EL QUE SE DECIDIÓ SU EXTIRPACIÓN (Tabla 4.4)**

En todo el periodo estudiado, los dermatólogos generales son los que decidieron la extirpación de la mitad de casos de melanoma (50.20%). El resto de los casos se repartieron en la misma proporción entre médicos no dermatólogos (25.16%) y los dermatólogos que trabajaban específicamente en la consulta de lesiones pigmentadas (24.64%).

#### **4.3.1 Edad**

- Los pacientes con melanomas detectados en la CLP fueron más jóvenes que los pacientes de los otros dos ámbitos de diagnóstico (edad media (DS), 54.59 años (17.19) en CLP vs 59.97 años (17.23) en DG y 61.47 años (16.99) en médicos no-D ( $p < 0.0001$ )).

#### **4.3.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- De forma estadísticamente significativa, en el ámbito no-D el espesor de Breslow medio fue mayor que en el ámbito de DG (2.68 mm (DS 4.09) vs 1.57 mm (DS 3.07)). A su vez, en este último ámbito, dicho Breslow medio fue significativamente superior al objetivado en la CLP (0.55 mm (DS

1.19)). La misma tendencia hacia la reducción significativa del Breslow conforme a un mayor grado de especialización en consultas fue encontrada al analizar específicamente los melanomas invasores ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 13**).

- En el análisis de correspondencias múltiples, el intervalo de Breslow 2-4 mm y  $>4$  mm se asoció al ámbito no-D. Por otro lado, el intervalo 0.01-1 mm se asoció al ámbito de la DG y Breslow 0 a la CLP.
- Igualmente, según se avanzaba hacia un mayor grado de especialización en consultas se objetivó un aumento porcentual del nivel I de Clark junto con una disminución del porcentaje de melanomas con un nivel IV y V de Clark ( $p < 0.0001$ ).

#### 4.3.3 Tamaño de la lesión

- Los melanomas diagnosticados en la CLP fueron significativamente más pequeños que los detectados por DG (10.21 mm (DS 8.59) vs 14.77 mm (DS 10.10)) (**Gráfica 14**).
- También los DG detectaron de forma estadísticamente significativa melanomas de menor tamaño que los médicos no-D (tamaño medio (DS), 17.43 mm (12.12)).
- Según intervalos de tamaño, el intervalo “ $<5$  mm” y “5-9 mm” se vinculó al ámbito de la CLP y el intervalo “10-19 mm” a los DG. Los MM de mayor diámetro ( $>20$  mm) tuvieron lugar más frecuentemente en el ámbito no-D.

#### 4.3.4 Localización anatómica

- Tronco posterior, MMII y cara fueron en todos los ámbitos las localizaciones más frecuentes, con ligeras diferencias entre ellas.
- Los médicos no-D decidieron la extirpación de un mayor porcentaje de melanomas en planta y uña de pie (8.40%) comparado con el resto de ámbitos (5.41% en DG y 2.13% en CLP).
- El porcentaje de melanomas de cuero cabelludo detectados en la CLP (5.59%) fue ligeramente superior al del resto de ámbitos (3.92% en DG y 3.79% en médicos no-D).

#### 4.3.5 Tipo histológico

- El MES fue el más frecuente en todos los ámbitos, aunque en la CLP se detectaron, en términos porcentuales, más MiS (30.59%) y menos MLA (3.19%) y MN (2.39%) con respecto a los otros dos ámbitos ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 15**).

### 4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS EXTIRPADOS SIN SOSPECHA DIAGNÓSTICA ESPECÍFICA DE MELANOMA (**Tablas 4.5, 4.6 y 4.7**)

En este estudio se analizaron específicamente los MM extirpados sin sospecha clínica específica de melanoma bajo diferentes puntos de vista: a) características generales de los MM extirpados sin sospecha frente a los MM ya sospechados en el momento de la escisión (**Tabla 4.5**) b) comportamiento de los mismos a lo largo de los cinco periodos analizados (**Tabla 4.6**) c) características según el ámbito de extirpación (**Tabla 4.7**).

#### 4.4.1 Comparación entre los melanomas extirpados con/sin sospecha diagnóstica (Tabla 4.5):

##### 4.4.1.1 Número de casos y distribución por edad y sexo

- Se extirparon 439 melanomas sin sospecha clínica previa (28.77% del total de melanomas extirpados). El diagnóstico de presunción más frecuente fue el de lesión melanocítica benigna (61.50%), seguido prácticamente a partes iguales (aproximadamente 10%) del diagnóstico de lesión no melanocítica maligna o benigna o tumoración (Gráfica 16).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo.
- Los pacientes a los que se les extirparon MM sin sospecharlo previamente fueron ligeramente más jóvenes ( $p = 0.002$ ).

##### 4.4.1.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- Los MM extirpados sin sospecha previa mostraron un espesor de Breslow superior a los extirpados con sospecha clínica, aunque sin alcanzar la significación estadística (Breslow medio (DS) y mediana, 2.31 mm (DS 4.09) y 0.55 mm vs 1.31 mm (DS 2.61) y 0.50). Sin embargo, al considerar exclusivamente los melanomas invasores dicha tendencia se mostró significativa ( $p < 0.0001$ ) (Gráfica 17).
- En ambos grupos la mayoría de MM tuvo un Breslow menor de 1 mm. Sin embargo, el porcentaje de melanomas extirpados sin sospecha con Breslow mayor de 4 mm fue 2.5 veces superior al de los extirpados con sospecha, siendo por tanto peor diagnosticados, mientras que los

MM con un Breslow entre 1-2 mm fueron los mejor diagnosticados **(Gráfica 18)**.

- El nivel de Clark V fue más frecuente entre los melanomas no sospechados antes de su exéresis.

#### **4.4.1.3 Tamaño de la lesión**

- Los melanomas extirpados sin sospecha fueron de menor tamaño que el resto (tamaño medio (DS) y mediana, 12.29 mm (9.56) y 9 mm vs 15.10 mm (10.93) y 12 mm) ( $p < 0.0001$ ).

#### **4.4.1.4 Localización anatómica**

- No se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

#### **4.4.1.5 Tipo histológico**

- El MiS (28.08%), MN (16.67%) y los tipos histológicos más infrecuentes (“otros”) (5.71%) fueron los peor diagnosticados de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) **(Gráfica 19)**.

### **4.4.2 Características de los melanomas extirpados sin sospecha en los distintos periodos (Tabla 4.6):**

#### **4.4.2.1 Número de casos y distribución por edad y sexo.**

- El número de MM extirpados sin sospecha previa aumentó considerablemente en los dos últimos quinquenios, de la misma forma que

aumentó el número total de melanomas extirpados. Sin embargo, la proporción de melanomas sin sospecha respecto al total de cada uno de esos periodos no sufrió tal incremento (**Gráfica 20**).

- No se detectaron diferencias destacables en relación a la edad o al sexo.

#### **4.4.2.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- Se objetivó un descenso significativo del Breslow, con diferencias más notorias entre el último (Breslow medio (DS), 1.36 mm (3.03)) y los tres primeros periodos (3.22 mm (DS 3.92), primer periodo; 3.93 mm (6.16), segundo periodo; 3.35 mm (3.49), tercer periodo).
- El Breslow medio de los melanomas invasores del último quinquenio fue el más bajo de todo el estudio (2.71 mm (DS 3.82)).
- A lo largo del estudio se observó un aumento significativo de los melanomas de Clark I, más llamativo en los dos últimos quinquenios analizados. Además, en estos dos últimos periodos se objetivó una menor proporción de melanomas con nivel III, IV y V de Clark con respecto a los tres primeros periodos (aunque no en número absoluto).

#### **4.4.2.3 Tamaño de la lesión**

- En los últimos quince años se constató un menor tamaño de los melanomas extirpados (tamaño medio (DS), 11.85 mm (7.03), 3º periodo; 12.05 mm (8.70), 4º periodo; 10.40 mm (8.23), 5º periodo)) que en los diez primeros años del estudio (16.08 mm (8.61), 1º periodo; 16.49 mm (DS 14.41), 2º periodo) ( $p < 0.0001$ ).

#### **4.4.2.4 Localización anatómica**

- No se constataron evidencias de diferencia entre las diferentes categorías con el transcurso de los años.

#### **4.4.2.5 Tipo histológico**

- Al existir muchas celdas con frecuencias bajas no se pudieron extraer conclusiones definitivas, pero se evidenció cierta tendencia hacia el aumento en cifras absolutas y relativas del MiS entre los melanomas extirpados sin sospecha, sobre todo en los dos últimos periodos analizados. También se encontró una disminución en términos relativos (aunque no absolutos) de los MN y de otros tipos histológicos más infrecuentes en el último periodo.

#### **4.4.2.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación**

- En todos los periodos, la sospecha clínica de lesión melanocítica benigna previa a la extirpación fue la más frecuente, aunque fue en el periodo 2010-2014 donde alcanzó su cifra más alta (73.80%).
- La sospecha clínica de lesión no melanocítica benigna y maligna decayó en los dos últimos periodos, al tiempo que hubo un aumento de los melanomas que se extirparon con diagnóstico de tumoración ( $p < 0.0001$ ).

### **4.4.3 Características de los melanomas extirpados sin sospecha según el ámbito asistencial en el que se decidió la extirpación (Tabla 4.7)**

#### **4.4.3.1. Número de casos y distribución por edad y sexo**

- Los dermatólogos encargados de la CLP decidieron la extirpación de 92 lesiones sin presunción clínica de melanoma (24.47% del total)

frente a 208 en el ámbito de los dermatólogos generales (27.15% del total) y 139 en el ámbito de los médicos no dermatólogos (36.20% del total). Por tanto, conforme aumentó la especialización del médico disminuyó el porcentaje de lesiones extirpadas sin sospecha de melanoma.

- Los pacientes de la CLP con MM extirpados sin presunción clínica fueron significativamente más jóvenes que en los otros dos ámbitos ( $p < 0.001$ ).
- No se detectaron diferencias significativas en cuanto al sexo.

#### 4.4.3.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- El espesor de Breslow tanto del total de melanomas extirpados sin sospecha como del subgrupo de melanomas invasores fue disminuyendo de forma llamativa entre los tres ámbitos ( $p < 0.0001$ ). El Breslow medio (DS) en el ámbito de la CLP fue 0.47 mm (1.15) frente a 1.87 mm (3.74) en la DG y 4.27 mm (5.03) en los médicos no-D (**Gráfica 21**). El intervalo de Breslow “2-4 mm” y “>4 mm” se asoció al diagnóstico en ámbito no-D, mientras que el Breslow 0 fue más frecuente entre los médicos de la CLP.
- En relación al nivel de Clark, también se evidenció una tendencia claramente significativa hacia un mayor porcentaje de melanomas de Clark I y menor porcentaje de melanomas de Clark IV y V en el ámbito de los DG y CLP, más acusado en este último.



#### **4.4.3.3 Tamaño de la lesión**

- El tamaño de las lesiones se vio reducido notoriamente conforme se avanzaba hacia una mayor especialización en la valoración de este tipo de lesiones (tamaño medio (DS), 16.88 mm (11.92), 11.44 mm (8.10) y 7.33 mm (4.04) en el ámbito no-D, DG y CLP respectivamente) (**Gráfica 22**).

#### **4.4.3.4 Localización anatómica**

- Las lesiones extirpadas sin sospecha previa de melanoma de localización facial fueron más frecuentes entre los no dermatólogos (22.14%), así como las de localización acral (mano (3.82%) y pie (9.92%)).
- Por otro lado, en la CLP se extirpó una mayor proporción de melanos sin sospecha en MMII (27.17%).

#### **4.4.3.5 Tipo histológico**

- La baja frecuencia numérica en muchas celdas no permitió extraer conclusiones definitivas, pero se encontró una tendencia hacia una mayor proporción de MiS y una menor proporción de MN, MLA, MM sobre NCg, LM y otros tipos en los ámbitos de los dermatólogos, más acentuado en el caso de la CLP.

#### **4.4.3.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación**

- De forma análoga a lo objetivado en el conjunto de MM sin sospecha, el diagnóstico de lesión melanocítica benigna fue el más frecuente en

los tres ámbitos, alcanzando la mayor cifra entre los dermatólogos de la CLP en los cuales supuso un 90.22%.

- Entre los médicos no-D, el diagnóstico clínico de presunción de tumoración (30.22%) fue también habitual, con diferencias acusadas respecto a los otros dos ámbitos en los que la proporción era significativamente inferior ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 23**).

## **4.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DIAGNOSTICADOS EN LA PRIMERA EVALUACIÓN DEL PACIENTE EN LA CONSULTA DE LESIONES PIGMENTADAS (1995-2014) (Tabla 4.8)**

Se incluyen específicamente en este análisis los melanomas detectados en la primera visita a la CLP correspondientes a pacientes valorados en los tres meses anteriores en otros ámbitos sin que se hubiese sospechado su melanoma, excluyendo por tanto los MM diagnosticados en primera visita a CLP en pacientes que no habían sido valorados previamente por ningún otro médico (ejemplo, MM en trabajador del hospital y/o familiares y amigos). Compararemos sus características frente a las del resto de MM no CLP (es decir, quedan excluidos en este momento aquellos MM diagnosticados en seguimiento en CLP).

### **4.5.1 Características globales de este subgrupo**

#### **4.5.1.1 Número de casos y distribución por edad y sexo**

- Se diagnosticaron un total de 151 melanomas en primera visita a CLP sin haber sido sospechados en los 3 meses previos en otros ámbitos entre los años 1995-2014.

- La edad media de los pacientes fue de 55.80 años (DS 17.45), con ligera predominancia del sexo masculino (56.95%)

#### **4.5.1.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- El espesor de Breslow medio fue de 0.61 mm (DS 1.37). En el caso de los melanomas invasores el Breslow medio se situó en 1.06 mm (DS 1.67). Sólo el 6.08% de los melanomas tuvo un grosor mayor de 2 mm.
- El nivel I de Clark fue el más frecuente (42.57%), seguido del nivel II (26.35%) y III (22.97%).

#### **4.5.1.3 Tamaño de la lesión**

- El diámetro medio máximo de este subgrupo fue de 12.42 mm (DS 10.97). El 48.67% de los melanomas que llegaron a la CLP sin haber sido sospechados en los 3 meses anteriores en otros ámbitos tuvo un tamaño inferior a 10 mm.

#### **4.5.1.4 Localización anatómica**

- De forma análoga al conjunto de la muestra, las localizaciones más frecuentes fueron tronco posterior (33.77%), cara (20.53%) y MMII (14.57%).

#### **4.5.1.5 Tipo histológico**

- El MES supuso casi la mitad de los casos (45.70%), seguido del MiS (23.18%) y LM (16.56%).

- Únicamente el 2.65% de los melanomas enviados a la CLP y no sospechados en los otros ámbitos fueron de tipo nodular.

#### **4.5.1.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación**

- En la práctica totalidad de los casos, el diagnóstico clínico previo a la extirpación fue de MM (85.43%) o lesión melanocítica benigna (13.25%). Sólo se extirparon 2 MM con diagnóstico de lesión no melanocítica benigna o tumoración, y ninguno con diagnóstico de lesión no melanocítica maligna.

### **4.5.2 Comparación con el resto de melanomas no CLP de los periodos 2-5 (años 1995-2014)**

#### **4.5.2.1 Número de casos y distribución por edad y sexo**

- Como cabe esperar, el número de casos que llegaron a la CLP sin haber sido sospechados en otros ámbitos fue claramente inferior al resto.
- Los pacientes vistos por primera vez en la CLP fueron significativamente más jóvenes ( $p=0.02$ ).
- El porcentaje de hombres con MM que llegó a la CLP en su primera visita fue superior al porcentaje de hombres del resto de melanomas ( $p = 0.02$ ).

#### **4.5.2.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- Los melanomas que no fueron detectados antes de llegar a la CLP fueron más finos que el resto de melanomas (Breslow medio (DS) y

mediana, 0.61 mm (1.37) y 0.30 mm vs 1.80 mm (3.39) y 0.60 mm)) **(Gráfica 24)**. Este hecho se objetivó también al considerar exclusivamente los melanomas invasores ( $p < 0.0001$ ).

- En los melanomas de la CLP se encontró una mayor proporción de nivel I de Clark y menor proporción de niveles IV y V ( $p < 0.0001$ ).

#### 4.5.2.3 Tamaño de la lesión

- El tamaño de los melanomas que llegaron a la CLP sin ser sospechados previamente y que fueron diagnosticados en este ámbito fue significativamente inferior (tamaño medio (DS) y mediana, 12.42 mm (10.97) y 10 mm vs 15.07 mm (10.46) y 12 mm en el resto de MM) ( $p < 0.0001$ ) **(Gráfica 24)**.

#### 4.5.2.4 Localización anatómica

- No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la localización ( $p = 0.09$ ).

#### 4.5.2.5 Tipo histológico

- En la primera visita a la CLP se diagnosticó una mayor proporción de MiS y LM. Sin embargo, se encontró una proporción inferior de LM-MM, MM sobre NCg y MN ( $p < 0.001$ ), dado que ya habían sido diagnosticados por los DG o médicos no-D que habían valorado al paciente previamente **(Gráfica 25)**.

#### 4.5.2.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación

- La precisión diagnóstica de los dermatólogos de la CLP mejoró con respecto al del resto de médicos, con un 85.43% de los casos sospechados y confirmados como melanoma y sólo un 1.32% de los casos extirpados con otro diagnóstico distinto al de lesión melanocítica benigna.

### 4.6 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS EN PACIENTES CON MÚLTIPLES NEVOS MELANOCÍTICOS, DIAGNOSTICADOS EN PRIMERA CONSULTA O SUCESIVAS EN LA CLP (Tabla 4.9)

En este apartado se analizan los MM diagnosticados en la CLP tanto en primera consulta como en las revisiones sucesivas que se desarrollaron específicamente en pacientes de riesgo que fueron remitidos para valoración y seguimiento por sus múltiples nevos melanocíticos. La comparación se hizo con el resto de melanomas de todos los ámbitos del tercer al quinto periodo (años 2000-2014), por ser en estos años cuando la CLP estaba ya plenamente consolidada, siendo usados los controles fotográficos y la dermatoscopia manual y digital de forma rutinaria en el seguimiento continuado de estos pacientes.

#### 4.6.1 Características globales de este subgrupo

##### 4.6.1.1 Número de casos y distribución por edad y sexo

- Los dermatólogos encargados de la CLP diagnosticaron 138 melanomas en pacientes de riesgo con múltiples nevos melanocíticos.
- La edad media de estos pacientes fue de 46.76 años (DS 14.98). El 62.32% de los pacientes fueron hombres y el 37.68% fueron mujeres.

#### **4.6.1.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- Los melanomas fueron generalmente finos, con un espesor de Breslow medio de 0.35 mm (DS 0.45). Analizando exclusivamente los melanomas invasores, el Breslow medio se situó en 0.60 mm (DS 0.45).
- La práctica totalidad de los MM de CLP en pacientes con múltiples nevos melanocíticos tuvo un Breslow menor de 1 mm (94.20%) y ningún melanoma superó los 4 mm de Breslow.

#### **4.6.1.3 Tamaño de la lesión**

- El diámetro medio máximo fue de 7.20 mm (DS 3.49).
- La mayoría de melanomas (67.65%) en pacientes con múltiples nevos melanocíticos medía entre 5 y 10 mm. 25 tumores (18.38%) midieron menos de 5 mm y únicamente 2 (1.47%) fueron mayores de 20 mm.

#### **4.6.1.4 Localización anatómica**

- El tronco fue la localización predominante (39.13% en tronco posterior, 12.32% en tronco anterolateral), seguido a bastante distancia de las extremidades (MMII (23.19%) y MMSS (12.32%)).
- No se diagnosticó ningún melanoma acral en la CLP en estos pacientes con múltiples nevos melanocíticos.

#### **4.6.1.5 Tipo histológico**

- El MES (50.72%) y el MiS (35.51%) fueron los tipos histológicos mayoritarios.

- Se detectaron pocos MN (1.45%), LM-MM (2.90%), LM (6.52%) y ningún MLA.

#### **4.6.1.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación**

- La gran mayoría de melanomas en este tipo de pacientes fue extirpada pensando en MM (68.12%) o en lesión melanocítica benigna (29.71%), siendo anecdóticos los otros diagnósticos de presunción clínica.

### **4.6.2 Comparación con el resto de los melanomas de los periodos 3-5 (años 2000-2014)**

#### **4.6.2.1 Distribución por edad y sexo**

- Los MM diagnosticados en la CLP en pacientes con múltiples nevos predominaron en varones ( $p = 0.005$ ). Además, los pacientes de este subgrupo fueron más jóvenes ( $p < 0.0001$ ).

#### **4.6.2.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- El espesor de Breslow de los melanomas de CLP en pacientes con múltiples nevos, incluyendo y excluyendo los melanomas intraepidérmicos, fue significativamente inferior al del resto de melanomas ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 26**). Dichos pacientes tuvieron una menor proporción de tumores con Breslow  $>1$  mm ( $p < 0.0001$ ) y Clark IV y V ( $p < .001$ ).



#### 4.6.2.3 Tamaño de la lesión

- De forma paralela al Breslow, el tamaño de los MM de pacientes con múltiples nevos detectados en la CLP fue notoriamente inferior al del resto de MM (**Gráfica 26**). El porcentaje de melanomas que medían menos de 1 cm fue claramente superior (86.03% vs 36.67% (resto de MM)), al tiempo que los melanomas de más de 1 cm fueron infrecuentes (13.97% vs 63.32%) ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 27**).

#### 4.6.2.4 Localización anatómica

- En ambos grupos fue el tronco posterior la localización prioritaria, aunque en los pacientes con MM y múltiples nevos de la CLP representó un mayor porcentaje. Además, en este subgrupo se detectó una menor proporción de melanomas en cara y región acral, y un número ligeramente superior de aquéllos situados en miembros inferiores ( $p < 0.001$ ) (**Gráfica 28**).

#### 4.6.2.5 Tipo histológico

- En el grupo de pacientes de CLP con múltiples nevos hubo mayor porcentaje de MiS y MES, así como una menor proporción de LM, LM-MM, MLA y MN (**Gráfica 29**).

#### 4.6.2.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación

- En la práctica totalidad de melanomas extirpados en la CLP en pacientes con múltiples nevos el diagnóstico de presunción se polarizó fundamentalmente a melanoma (68.12%) o lesión melanocítica benigna

(29.71%). Sin embargo, en el resto de melanomas, si bien la sospecha como tal fue la mayoritaria (72.85%), hasta un 27.16% se extirparon pensando en diagnósticos variados. No obstante, las diferencias numéricas no permitieron realizar ninguna aseveración estadística.

## **4.7 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DETECTADOS EN CLP NO ADVERTIDOS POR EL PACIENTE (Tabla 4.10)**

En este epígrafe se analizan ya sólo melanomas detectados en la CLP, tanto en primera consulta como en sucesivas. Compararemos las características de los que no fueron advertidos por el paciente y que se detectaron tras la exploración con dermatoscopia y/o fotografías frente a las de aquellos melanomas correspondientes a pacientes que sí habían percibido cambios o sintomatología específica sobre la lesión y que así lo refirieron en el momento de la consulta. Al igual que en el apartado previo, sólo se tuvieron en cuenta los melanomas del tercer al quinto periodo (años 2000-2014), cuando la CLP estaba plenamente consolidada. De los 357 melanomas detectados en la CLP en estos tres quinquenios se excluyeron para el análisis 22 casos en los que la información no estaba disponible.

### **4.7.1 Número de casos y distribución por edad y sexo**

- Se extirparon un total de 187 MM en la CLP no advertidos por el paciente (55.82% del total). Una mayor proporción de hombres no advirtieron el tumor ( $p = 0.0001$ ).
- Los pacientes con MM inadvertidos fueron ligeramente más jóvenes (rozando la significación estadística). Así, el aumento de edad no parece generar menos lesiones advertidas por el paciente.

#### 4.7.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark. Tamaño de la lesión

- Aun siendo el conjunto de MM de CLP bastante finos, los no advertidos fueron bastante más finos (Breslow medio (DS) y mediana, 0.27 mm (0.36) y 0 mm vs 0.82 mm (1.62) y 0.35 mm en MM advertidos) ( $p < 0.001$ ) y de menor tamaño (tamaño medio (DS) y mediana, 7.40 mm (3.56) y 7 mm vs 13.72 mm (11.75) y 10 mm en MM advertidos) ( $p < 0.0001$ ) (**Gráficas 30 y 31**).
- Aunque el estudio estadístico no permitió elaborar conclusiones por las diferencias numéricas, se observó que los MM con Breslow  $>1$  mm tenían cierta representación entre los pacientes que sí los habían advertido (21.23%) frente a los que no los habían percibido (2.15%).
- El 82.07% de los MM no advertidos por el paciente medían menos de 1 cm frente a un 42.25% de los MM que sí habían sido percibidos por el propio paciente ( $p < 0.0001$ ). Como cabe esperar, cuanto más tamaño tenía una lesión, más fácil resultaba para el paciente percatarse de ella.

#### 4.7.3 Localización anatómica

- La espalda se asoció con un alto porcentaje (40.11%) de MM inadvertidos en el análisis de correspondencias múltiples. Igualmente, en este subgrupo pareció detectarse una proporción superior de MM en cuero cabelludo (7.49%) (**Gráfica 32**).
- Sin embargo, los MM advertidos se situaron con mayor frecuencia en región facial (24.32%) y región acral (mano (2.70%) y pie (4.05%)).

#### 4.7.4 Tipo histológico

- El MES fue el tipo histológico más frecuente en ambos grupos (43% de los casos).
- Los tipos LM-MM, MLA y MN se asociaron en mayor medida a los MM advertidos y los MiS se vincularon más a los MM inadvertidos.

#### 4.7.5 Diagnóstico clínico previo a la extirpación

- La sospecha clínica de MM entre aquellos MM advertidos por el paciente (89.19%), generalmente más gruesos y de mayor tamaño, fue más alta que en el subgrupo de lesiones inadvertidas (62.57%). Sin embargo, en el subgrupo de lesiones inadvertidas, más finas y pequeñas, la sospecha clínica de lesión melanocítica benigna fue superior (35.29% vs 8.11% en advertidos), muy probablemente por la mayor dificultad diagnóstica que suponían estas lesiones. De nuevo, la existencia de muchas celdas con frecuencias bajas no permitió concretar la eficiencia estadística.

### 4.8 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DE CLP NO ADVERTIDOS POR EL PACIENTE SEGUN LAS CONDICIONES QUE MOTIVARON SU EXTIRPACIÓN (Tabla 4.11)

Se analizan específicamente en este apartado aquellos melanomas detectados por los dermatólogos encargados de la CLP sin que los pacientes hubieran advertido cambio o sintomatología alguna, bajo el punto de vista de las condiciones que motivaron su extirpación: a) Primera consulta b) Lesión nueva durante el seguimiento c) Cambios macroscópicos durante el seguimiento d) Cambios microscópicos exclusivos (sin cambios macroscópicos asociados) durante el seguimiento. Al igual que en los apartados 4.6 y 4.7 vuelven a incluirse exclusivamente los melanomas detectados entre los años 2000-2014.

Se detectaron 187 MM en CLP no advertidos por el paciente, pero finalmente se analizaron 164, al resultar excluidos 23 casos en los cuales la información no estaba bien recogida en la historia clínica del paciente: 63 MM en primera consulta a CLP, 23 MM percibidos como nuevos a lo largo del seguimiento, 32 MM detectados por cambios macroscópicos a lo largo del seguimiento, y 46 MM por cambios microscópicos.

#### **4.8.1 Distribución por sexo y edad**

- El porcentaje de varones fue en líneas generales claramente superior al de mujeres pero sin haberse detectado diferencias significativas entre las diversas circunstancias al diagnóstico. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la edad, que osciló entre los 52 y 56 años.

#### **4.8.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark**

- Incluso en este grupo de pacientes con melanomas de espesor fino, se objetivó que el espesor de Breslow medio se fue reduciendo en función de la circunstancia al diagnóstico, con diferencias significativas entre las lesiones vistas en primera consulta (0.38 mm (DS 0.44) y aquéllas que sufrían cambios macro (0.18 mm (DS 0.30)) o microscópicos durante el seguimiento (0.19 mm (DS 0.28) ( $p = 0.02$ ). Sin embargo, apenas se detectaron diferencias entre las que experimentaron cambios macro o microscópicos durante el seguimiento (**Gráfica 33**).
- En el subgrupo de melanomas invasores no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor medio (0.63 mm (DS 0.40) en MM de primera consulta; 0.52 mm (DS 0.31) en lesión nueva; 0.48 mm (DS 0.31) en cambios macroscópicos; 0.52 mm (DS 0.20) en cambios microscópicos).

- Ningún melanoma detectado por cambios microscópicos exclusivos superó 1 mm de Breslow, aunque en los otros grupos este evento fue igualmente excepcional (1 ó 2 casos exclusivamente por grupo) (**Gráfica 34**).

#### 4.8.3 Tamaño de la lesión

- El tamaño medio de los melanomas detectados como nuevos durante el seguimiento fue menor que el de los detectados por cambios, siendo de 5.00 mm (DS 1.73) vs 7.03 mm (DS 2.60) en cambios macro y 7.37 mm (DS 3.16) en cambios micro ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 35**). Curiosamente, su Breslow medio (0.31 mm (DS 0.35) fue ligeramente superior al de los otros dos grupos (cambios macro y micro).
- Asimismo, el tamaño medio de los melanomas no advertidos por el paciente en primera consulta (8.90 mm (DS 4.34) fue significativamente superior a los detectados como nuevos o por cambios macroscópicos durante el seguimiento ( $p < 0.0001$ ).
- En consonancia con los datos anteriores, hasta un 32.26% de los MM de primera consulta alcanzaron un tamaño entre 10-20 mm, cifra que se vio ampliamente reducida en el resto de grupos (0%, 6.45% y 15.22% en MM extirpados por ser nuevos o desarrollar cambios macro o microscópicos durante el seguimiento, respectivamente) (**Gráfica 36**). Sin embargo, las diferencias numéricas no permitieron nuevamente extraer conclusiones sólidas al respecto.

#### 4.8.4 Localización anatómica

- La espalda, seguida de los MMII, fue la localización más frecuente en todas las circunstancias que motivaron la extirpación.
- Ningún melanoma asentó en región acral de mano o pie.

#### 4.8.5 Tipo histológico

- El MES fue el tipo histológico predominante en los MM de primera consulta (55.56%) o detectados como nuevos durante el seguimiento (52.17%). Sin embargo, los MM detectados por cambios macro o microscópicos fueron principalmente de tipo in situ (53.13% y 50% respectivamente) (**Gráfica 37**).
- No se detectaron MN ni MLA durante el seguimiento.

#### 4.8.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación

- De forma global, el 60-70% de los MM fueron correctamente sospechados como tales. No obstante, hasta en un 30-40% de los MM se sospechó una lesión melanocítica benigna, probablemente en relación al espesor fino y pequeño tamaño que presentaban muchas de las lesiones, y que aumentaba la complejidad para su diagnóstico.
- Fueron aislados los casos en que se sospechó una lesión no melanocítica benigna o maligna o tumoración.

### 4.9 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DE CLP SEGÚN EL TIPO DE CONSULTA AL DIAGNÓSTICO (**Tabla 4.12**)

Se analizan los melanomas detectados en la CLP en los tres últimos quinquenios (años 2000-2014) en función del tipo de consulta en el momento del diagnóstico:

a) Primera consulta a la CLP, con/sin evidencia de visita previa reciente en los tres meses anteriores en otro ámbito asistencial b) Seguimiento sin dermatoscopia digital, esto es, con fotografías convencionales. Afecta fundamentalmente al periodo 2000-2004, en el que todavía no estaba incorporado a la consulta el sistema de epiluminiscencia digital MoleMax® c) Seguimiento con dermatoscopia

digital mediante mapeo parcial, en el cual se toman fotos macroscópicas y fotos microscópicas de las lesiones consideradas de mayor relevancia d) Seguimiento con dermatoscopia digital mediante mapeo completo, en el cual se toman fotos macroscópicas y fotos microscópicas de la práctica totalidad de lesiones melano-cíticas presentes en el paciente.

A lo largo de los últimos 15 años del estudio se diagnosticaron en CLP 357 MM. Se considerarán para este análisis 356 MM, estando excluido un sólo caso por falta de información en la historia clínica: 200 MM en primera consulta, 49 MM en seguimiento sin DD, 49 MM en seguimiento mediante mapeo parcial y 58 MM en seguimiento mediante mapeo completo.

#### 4.9.1 Número de casos y distribución por edad y sexo

- En el periodo 2010-2014 hubo un notable aumento de MM diagnosticados en la CLP ( $p < 0.0001$ ) paralelo al aumento global de MM diagnosticados en los otros ámbitos en dicho periodo, sobre todo en el ámbito de dermatología general (ver [Tabla 4.4](#)).
- No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad o el sexo.

#### 4.9.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- El espesor de Breslow medio de los MM detectados durante el seguimiento en CLP (especialmente en el seguimiento sin DD (0.21 mm (DS 0.27) o mediante mapeo completo (0.17 mm (DS 0.29)) fue inferior al Breslow de los MM diagnosticados en primera consulta (0.71 mm (DS 1.39) ( $p < 0.0001$ ), y obviamente muy inferior al Breslow de otros ámbitos (ver [Tabla 4.4](#)).



- Este mismo hecho se observó al analizar exclusivamente los MM invasores, los cuales en primera consulta tuvieron un Breslow medio de 1.18 mm (DS 1.64) frente a un 0.44 mm (DS 0.24) en el seguimiento sin DD, 0.84 mm (DS 1.34) en el mapeo parcial y 0.50 mm (DS 0.29) en el mapeo completo ( $p = 0.0001$ ). En cualquier caso, los MM de CLP fueron muy finos (**Gráfica 38**).
- Los MM de Breslow superior a 1 mm, que tuvieron cierta representación en primera consulta a la CLP (32 casos), fueron anecdóticos en cualquier forma de seguimiento (1 ó 2 casos por grupo) (**Gráfica 39**).
- El espesor de Breslow medio en mapeos parciales (0.41 mm (DS 1.02)) dobló al Breslow medio en mapeos completos. Sin embargo, el espesor medio en mapeo completo fue similar al de seguimiento sin DD, aunque con un tamaño ligeramente superior ( $p < 0.0001$ ).
- En el análisis de correspondencias múltiples los niveles de Clark III-V se asociaron más frecuentemente a los MM de primera consulta, el nivel II a los MM detectados mediante seguimiento sin DD o mapeo parcial y el nivel I a los MM de mapeo completo.

#### 4.9.3 Tamaño de la lesión

- De forma similar a lo descrito en el apartado anterior, el tamaño máximo de los MM detectados durante el seguimiento (7.67 mm (DS 5.30), 7.63 mm (DS 4.59) y 6.24 mm (DS 2.19) en seguimiento sin DD, mapeo parcial o completo, respectivamente) fue notablemente inferior al tamaño de los MM vistos en primera consulta (12.25 mm (DS 10.30)) (**Gráfica 40**).
- La mayoría de lesiones presentaron un tamaño máximo situado entre 5 y 10 mm. No obstante, en seguimiento se diagnosticó una mayor proporción de

tumores menores de 5 mm (25-26% vs 5.64% en primera consulta) junto con una proporción decreciente de MM mayores de 1 cm conforme ese seguimiento fue más especializado (49.75%, 23.91%, 14.58%, 8.62%, en primera consulta, seguimiento sin DD, mapeo parcial o completo, respectivamente) ( $p < 0.0001$ ) (**Gráfica 41**).

#### 4.9.4 Localización anatómica

- La localización en MMII y cuero cabelludo se asoció más frecuentemente a MM detectados mediante mapeo completo (**Gráfica 42**). Por otro lado, la ubicación en tronco posterior fue más habitual en los MM detectados en primera consulta y mapeo parcial.
- Además, mientras que sí hubo melanomas acrales en primera consulta a CLP (8 casos), en el seguimiento sólo se vieron casos aislados.

#### 4.9.5 Tipo histológico

- Aunque no se pudieron tampoco obtener en este apartado conclusiones definitivas, se evidenció cierta tendencia conforme el seguimiento era más especializado y minucioso hacia una disminución progresiva del MES (47% en primera consulta vs 31.03% en mapeo completo) y un aumento del MiS (24% en primera consulta vs 51.72% en mapeo completo) (**Gráfica 43**).
- En primera consulta fueron vistos 7 MN, frente a sólo 2 casos durante el seguimiento (mapeo parcial).

#### 4.9.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación

- La precisión diagnóstica en primera consulta, en la que los MM detectados tuvieron mayor tamaño y Breslow medio, fue superior a la del seguimiento, en la que los melanomas fueron más pequeños y finos (**Gráfica 44**). No obstante, la escasa frecuencia de muchas celdas volvió a limitar la obtención de cualquier conclusión al respecto.

### 4.10 CARACTERÍSTICAS DE LOS MELANOMAS DETECTADOS EN CLP NO ADVERTIDOS POR EL PACIENTE SEGÚN EL TIPO DE CONSULTA AL DIAGNÓSTICO (**Tabla 4.13**)

Este último apartado se ceñirá exclusivamente a aquellos MM detectados en CLP pero que no hubieran sido advertidos por el paciente en función del tipo de consulta en el momento del diagnóstico; esto es, al igual que en el apartado anterior, primera consulta, seguimiento sin DD, mapeo parcial y mapeo completo. Quedaron incluidos para este análisis un total de 187 MM.

#### 4.10.1 Número de casos y distribución por edad y sexo

- El número de MM no advertidos de primera consulta o de seguimiento sin DD descendió considerablemente en relación al total de MM de CLP. Sin embargo, en el caso de pacientes evaluados con DD (parcial o completa) descendió muy poco. Así, la mayor proporción de melanomas diagnosticados en primera consulta fueron advertidos por los pacientes (68.5%), mientras que en cualquier forma de seguimiento fueron mayoritarios los no advertidos, especialmente en el mapeo parcial o completo, donde representaron entre el 83.67% y el 93.10% de los casos (**Gráfica 45**).

- No hubo diferencias significativas en relación al sexo o edad. En todos los subgrupos, los hombres superaron a las mujeres, y a los pacientes se les detectaron los melanomas en la quinta década de la vida.

#### 4.10.2 Espesor de Breslow y Nivel de Clark

- Globalmente los melanomas no advertidos por el paciente detectados en CLP fueron muy finos, con diferencias más acusadas entre el Breslow medio de los MM de primera consulta (0.38 mm (DS 0.44)) y el Breslow medio de los MM de seguimiento sin DD y mapeo completo, en los que éste se redujo a la mitad (0.19 mm (DS 0.26)) y 0.16 mm (DS 0.28), respectivamente).
- No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación al Breslow medio de los melanomas invasores (0.63 mm (DS 0.40) en primera consulta; 0.43 mm (DS 0.22) en seguimiento sin DD; 0.56 mm (DS 0.27) en mapeo parcial; 0.49 mm (DS 0.28) en mapeo completo).
- Tanto en primera consulta como en cualquier modalidad de seguimiento, los melanomas con Breslow superior a 1 mm fueron realmente poco frecuentes (1 ó 2 casos por grupo).

#### 4.10.3 Tamaño de la lesión

- De forma análoga a lo descrito en el apartado previo (**Tabla 4.12**), existieron diferencias significativas en el tamaño de los MM de primera consulta (8.90 mm (DS 4.34)) frente a los de cualquier forma de seguimiento (seguimiento sin DD, 6.32 mm (DS 3.48); mapeo parcial, 7.33 mm (DS 3.06); mapeo completo, 6.28 mm (DS 2.11)).

- En todos los subgrupos, la mayoría de melanomas se situaron en la franja de 5-10 mm. La proporción de melanomas más pequeños (menores de 5 mm) fue superior en los subgrupos de seguimiento (20-36%) frente a los de primera consulta (6.45%). Asimismo, mientras que en primera consulta se hallaron 21 MM mayores de 1 cm, en el conjunto de todos los MM detectados durante el seguimiento sólo se encontraron 12 lesiones de dicho tamaño. No obstante, el estudio estadístico no permitió elaborar conclusiones definitivas al respecto.

#### 4.10.4 Localización anatómica

- La mayor proporción de MM de primera consulta, seguimiento sin DD o seguimiento mediante mapeo parcial se localizó en tronco posterior (43.9%-51.72%). Sin embargo, los MM de mapeo completo se localizaron de una forma más variada, con cierto predominio de los miembros inferiores (31.48%).
- Aunque la baja frecuencia en muchas celdas limitó el análisis, se encontró una tendencia hacia una mayor proporción de melanomas de cuero cabelludo conforme el seguimiento fue más especializado (1.59% en primera consulta vs 14.81% en mapeo completo).
- El número de MM acrales no advertidos por el paciente descendió notablemente respecto al global de melanomas acrales (advertidos o no) detectados en CLP (**Tabla 4.12**), pues sólo hubo un caso. Así, los pacientes percibieron la gran mayoría de MM aquí localizados.

#### 4.10.5 Tipo histológico

- No se encontraron evidencias de diferencia entre las diferentes categorías.

#### **4.10.6 Diagnóstico clínico previo a la extirpación**

- Tampoco se encontraron evidencias de diferencia entre las distintas categorías.
- La práctica totalidad de lesiones se extirparon pensando en melanoma o lesión melanocítica benigna, resultando anecdóticos los otros posibles juicios clínicos.

## 5. DISCUSIÓN





## **5.1 ANÁLISIS GLOBAL DE LA SERIE Y COMPARACIÓN POR SEXOS. RESULTADOS EN CONEXIÓN CON OTRAS SERIES NACIONALES**

Dos valores muy importantes de nuestro trabajo son el elevado número de melanomas analizados (1526 melanomas correspondientes a 1458 pacientes) y el amplio periodo temporal que abarca (25 años), cifras superiores a otras series hospitalarias de diferentes puntos del territorio nacional publicadas en los últimos años, que analizan desde 481 a 1026 melanomas a lo largo de un periodo de seguimiento comprendido entre 10 y 19 años(276)(277)(278)(279). Sólo la serie de Nagore et al(73) recoge mayor número de melanomas (1571 casos) en un periodo inferior (18 años). Debemos tener en cuenta que la casuística de nuestra serie corresponde a melanomas diagnosticados exclusivamente en el área sanitaria que abarcan dos hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Infanta Sofía, incluyendo los centros de atención primaria y especialidades de su área de influencia), y no se han contabilizado aquellos pacientes de las áreas sanitarias que atendemos que hubieran sido diagnosticados y tratados en la sanidad privada. Ello pudiera limitar la extrapolación de ciertas conclusiones como las referidas a la evolución de la incidencia poblacional que trataremos posteriormente. No obstante, dado que los datos publicados sobre melanoma en España proceden fundamentalmente bien de registros regionales de cáncer o del Registro Nacional de Melanoma (el cual no incluye todos los casos de melanoma, sino sólo los comunicados de forma voluntaria por algunos dermatólogos), la información epidemiológica proveniente de series como la nuestra con un elevado número de casos y un periodo de seguimiento largo puede resultar de inestimable valor.

Tanto la edad media al diagnóstico del tumor (quinta década de la vida, con una edad media de 59 años) como el Breslow medio (1.59 mm (DS 3.14)) fueron bastante similares a lo reportado en otros trabajos nacionales que incluían este

dato(12)(73)(276)(278). Respecto al estadio T, casi un 70% de los melanomas de nuestro trabajo correspondían a melanomas in situ (TiS) (30.11%) o melanomas inferiores a 1 mm (T1) (39.79%), existiendo un 18% de melanomas en estadio T3-T4. En este sentido, también se ha reportado una cifra global muy parecida de melanomas en estadio TiS/T1, refiriendo algunos autores una mayor proporción de los primeros(276). Sin embargo, el Breslow de los MM invasores (2.28 mm (DS 3.54)) fue ligeramente superior al reportado en el Registro Nacional de Melanoma y el porcentaje de MM de más de 4 mm de profundidad (11.28%) fue también algo mayor que lo referido en otras series(12)(276)(278)(279). Quizá esta diferencia puede atribuirse a que nuestra área de influencia cubre una población rural importante y relativamente alejada de los centros de especialidades, existiendo factores socioculturales que podrían influir negativamente en la prontitud con la que se solicita atención médica(277). No obstante, Nagore et al reportan cifras bastante más altas de melanomas en estadios T3-T4 (21.3% T3 y 13.4% T4)(73).

Apenas hubo predominio por sexo ni diferencias relevantes entre hombres y mujeres en cuanto a tamaño o grosor. Sólo cabe destacar una tendencia en los varones a presentar MM algo más grandes y gruesos (los hombres tenían en promedio un Breslow 0.19 mm mayor que las mujeres) aunque ninguno de estos hallazgos alcanzó significación estadística. Estos datos difieren del Registro Nacional y otros trabajos nacionales, que encuentran un claro predominio del tumor en mujeres (hasta un 13-19% más frecuente que en varones)(12)(73)(278)(279) y espesores más finos en éstas frente a tumores más gruesos en varones independientemente de su edad(12)(73)(278)(279).

La localización más frecuente en el tronco, seguida de la extremidad inferior y de la cara y cuello, fue un dato que se solapó con otros datos publicados en el ámbito nacional e internacional(12)(73)(276)(280). Por sexos, el tronco posterior (**Figura 9**) y cuero cabelludo fueron más habituales en los varones, mientras que en las

mujeres el melanoma se localizó con más frecuencia en miembros inferiores ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 10**). Resulta por tanto especialmente importante revisar todas estas zonas de cara a campañas de cribado o en consultas con un volumen elevado de pacientes, así como insistir a las mujeres para potenciar la autovigilancia incluyendo siempre miembros inferiores. Posiblemente estas diferencias se relacionen con el diferente modo de exposición solar entre hombres y mujeres(12), condicionado a su vez por la diferente forma de vestir (ej, falda), o incluso en relación a factores personales como la alopecia androgénica, la cual podría explicar la mayor proporción de MM en cuero cabelludo en varones (12)(276). No obstante cabe mencionar que en las últimas décadas parece estarse produciendo un aumento de los melanomas localizados en tronco en ambos sexos, sobre todo en países con alta incidencia, pero también en nuestro entorno(73) (279)(281). De hecho, en nuestra serie fue prácticamente la misma la proporción de MM ubicados en tronco posterior y anterolateral (30.77%) (**Figura 11**) y miembros inferiores (28.25%) en el sexo femenino.

Al igual que en el resto de trabajos nacionales(12)(73)(276)(279), el tipo clinicopatológico más frecuente en nuestro trabajo fue el MES, el cual comprendió más del 40% de los casos tanto en hombres como en mujeres, seguido a distancia del LM y MN (10% aproximadamente para cada uno). A nivel nacional, el MN se posiciona en segundo lugar, y el LMM en tercer lugar(12)(73), mientras que en una serie de pacientes nacionales y extranjeros recogida en Málaga el LM fue el segundo tipo histológico más frecuente, probablemente determinado por una exposición solar crónica de tipo recreacional y en un área donde el índice UV es elevado prácticamente durante todos los meses del año(276). El diagnóstico de MN y LM se asoció más al sexo masculino en nuestra serie, y el MLA y MiS se vinculó más al sexo femenino. Otros autores también encuentran diferencias acusadas entre sexos, con mayor proporción de MN y MES extirpados en varones y mujeres, respectivamente(12)(73).

Mención especial merece la serie publicada en 2013 por Avilés-Izquierdo et al(279) por estar también llevada a cabo en otro centro hospitalario de nuestro entorno (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Comunidad de Madrid) y comprender un periodo temporal que se solapa en gran parte con el nuestro (1996-2010). Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con los de estos autores en cuanto a edad media del conjunto, Breslow medio, localización y tipo histológico más frecuente. Sí observamos diferencias en cuanto a la distribución de los melanomas según su espesor, ya que estos autores refieren menor proporción de melanomas con Breslow  $< 1$  mm (55.4%), correspondiendo el 36.5% a melanomas en estadio T1, y mayor proporción de melanomas con Breslow  $> 2$  mm (23%) (279).

## 5.2 COMPARACIÓN DE LOS MELANOMAS POR GRUPOS DE EDAD

Paralelamente a lo publicado en el Registro Nacional de Melanoma, entre otros estudios(12)(73), el número de melanomas diagnosticados se fue incrementando progresivamente conforme aumentaba la edad de los pacientes. Otros trabajos difieren en este sentido y encuentran una ligera mayor proporción de melanomas en el grupo de 40-65 años (43%) que en el grupo de pacientes mayores de 65 (40%) (279). No obstante, la diferente agrupación de los pacientes por edad de dicho estudio hace que los datos no sean directamente comparables con los nuestros.

Se ha estimado que por cada año de edad aumenta el Breslow en el momento del diagnóstico en 0.025 mm, o lo que es lo mismo, 0.25 mm por cada 10 años(12). Es más, la edad avanzada, la localización en mano/pie y el sangrado se han correlacionado de forma independiente con melanomas de más de 1 mm de espesor, mientras que el sexo femenino y la percepción de irregularidad o cambios en la coloración se han asociado a tumores más finos(73). En nuestro trabajo, el grupo de pacientes mayores de 60 años concentró la mitad de todos los melanomas diag-

nosticados, con muy ligero predominio en varones, pero sin resultar estadísticamente significativo. En el Registro Nacional de Melanoma sí está reportado que la proporción de hombres supera a la de mujeres de forma significativa en el grupo de pacientes con edad comprendida entre 60-80 años, pero no entre 40-60 años ni en los mayores de 80(12).

En el presente estudio, tamaño y espesor se vieron considerablemente afectados por la edad. Conforme aumentaba la edad asistimos a un incremento paulatino del Breslow y tamaño de los MM. En concreto, en el grupo de más edad (>60 años) el tamaño de los MM fue significativamente superior al de los otros grupos de edad (tamaño medio (DS), 16.93 mm (11.98)) ( $p < 0.0001$ ), claro indicio de que estos pacientes tardan más en consultar y llegan, por tanto, en fases más avanzadas. También el grosor fue superior (Breslow medio MM invasores (DS), 3.04 mm (4.21)) ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 12**). Un total de 126 MM (16.49%) extirpados en pacientes mayores presentaron al diagnóstico un Breslow mayor de 4 mm y 200 MM tuvieron un Clark IV-V (26.28%). Datos provenientes de otros estudios nacionales van en la misma línea(73)(278)(279). Estos hallazgos van en contra de que este incremento de MM se debiera sin más a una mayor información, fruto de las campañas de detección precoz, y/o a una mayor presión para favorecer el diagnóstico precoz generando sobrediagnóstico, entendiendo como tal no el derivado del diagnóstico incorrecto como malignas de lesiones aún benignas, sino el derivado del diagnóstico correcto de lesiones malignas que se supone habrían tenido un curso indolente y de no ser diagnosticadas no le habrían causado ningún problema al paciente. Un sobrediagnóstico generaría melanomas finos y pequeños, y no parece ser el hecho al cual nos estamos enfrentando. Delante nuestro tenemos una cantidad muy importante de melanomas gruesos y grandes, los cuales suponen un problema sanitario de enorme magnitud y capaz de generar enormes costes económicos y en vidas humanas si no se le pone freno.

El tipo histológico puede condicionar significativamente el espesor de Breslow según estudios recientes; el MES y LMM se asocian a espesor más bajo que el MN, MLA u otros tipos más infrecuentes(73)(279)(282). En los tres grupos de edad de nuestro trabajo el MES fue el tipo histológico más frecuente. Sin embargo, la tercera edad mostró un mayor porcentaje de MM en ambos extremos del espectro, dando lugar a dos perfiles bien definidos de pacientes con (a) melanomas muy finos intraepidérmicos (34.03% (mayores de 60 años) vs 26.98% (40-60 años) y 24.07% (menores de 40 años)) o (b) melanomas muy gruesos con un Breslow mayor de 4 mm (16.49% (mayores de 60 años) vs 6.29% (40-60 años) y 4.98% (menores de 40 años)) ( $p < 0.0001$ ).

Una gran parte de lo que se objetivó en tumores finos se explicaría por el incremento de MM en cabeza y cuello (32.94%) de tipo LM ( $n=120$ , 15.35%) y LMM ( $n=77$ , 9.85%) en este sector de edad (**Figura 13**), en relación con la exposición solar crónica acumulada ( $p < 0.0001$ ), dato que se repite en la serie de Avilés-Izquierdo et al(279) y Nagore et al(73). Es cierto que este tipo de MM suele ser relativamente indolente por razones biológicas, aunque de no tratarse puede acabar mostrando el comportamiento agresivo de cualquier MM. Su detección precoz sigue siendo igualmente importante pues aun siendo finos pueden alcanzar gran tamaño y generar cicatrices cosmética y funcionalmente problemáticas(60). Es previsible que su número siga en aumento conforme aumenta la esperanza de vida, el acceso a los servicios sanitarios y la mejor formación de los médicos implicados en su detección(279). En el otro polo del espectro se objetivó una mayor frecuencia en términos absolutos y relativos de MN (94 casos, 12.02%), responsable en gran medida de lo comentado acerca de los melanomas gruesos (**Figura 14**). Es especialmente importante señalar que dicha proporción fue el doble de la hallada en el grupo de adultos jóvenes menores de 40 años (6.58%) ( $p < 0.0001$ ). Igualmente llamativo fue el incremento del MLA con la edad (número de casos (%), 2 (0.82%) en menores de 40 años vs 67 (8.57%) en el grupo de mayores de 60 años).

Por otro lado, una edad más joven o no avanzada se asocia significativamente a melanomas más finos(278)(279)(283). De hecho, el 78% y el 74% de nuestros pacientes menores de 40 años y de edad comprendida entre 40-60 años tuvieron MM con un grosor menor de 1 mm. El perfil de estos grupos más jóvenes de pacientes correspondería a melanomas localizados en zonas expuestas al sol de forma intermitente, como tronco posterior y miembros inferiores, siendo el MES y el MiS los tipos histológicos más frecuentes ( $p < 0.0001$ ), repitiendo lo objetivado en estudios previos(73). Las mujeres jóvenes tienen significativamente melanomas más finos que las mujeres de edad más avanzada y que los hombres jóvenes. Las diferencias en cuanto a espesor se igualan ya entre ambos sexos en el caso de producirse segundos melanomas, probablemente por un mayor nivel de conciencia y conocimiento tanto en mujeres como en hombres (12)(255)(282)(284)(285). Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo.

Sea como sea, lo cierto es que todavía muchos pacientes tienen su primer melanoma cuando la lesión está en un estadio avanzado. Probablemente ocurra por una conjunción de factores como el **no** estar lo suficientemente informados sobre los signos de alarma, **no** realizar autovigilancia, **no** estar explorados por sus médicos de atención primaria aprovechando los exámenes rutinarios de salud o **no** tener un acceso rápido a unidades especializadas de lesiones pigmentadas. Nuestra tarea será cambiar todos estos “no” por “sí”. Muchos MM gruesos aún tienen margen para curación con cirugía aún diagnosticados tarde. Por tanto, ¿qué estrategias deben abordarse de cara a potenciar ese diagnóstico precoz?

En lo que se refiere a los pacientes, dado que hasta un 40-50% de los melanomas son percibidos por ellos mismos, es fundamental la promoción de estrategias que fomenten la educación en lo referente a los signos de alarma con el fin de que no se demore la consulta al médico y dar una oportunidad al diagnóstico precoz (233)(275)(285)(286)(287)(288)(289). Esto puede hacerse

en la propia consulta desde diferentes ámbitos de la salud (médicos y enfermeras de atención primaria, dermatólogos generales, unidades especializadas de lesiones pigmentadas) o a través de campañas divulgativas como el Euromelanoma. Ya hemos visto cómo los cambios en la coloración o la irregularidad se asocian a melanomas más finos(73), por lo que se han de intensificar los esfuerzos en su reconocimiento, y no esperar a que sea el sangrado o la sintomatología asociada los que den la voz de alarma.

Además, la promoción de la autovigilancia (incluyendo la forma correcta de hacerla) no sólo por parte de los propios pacientes, sino también de familiares o cuidadores, es de vital importancia de cara al autodiagnóstico(287)(290)(291)(292). No es infrecuente que los propios pacientes tengan miedo de encontrarse alguna lesión problemática o se sientan inseguros de cara a autoexplorarse, y finalmente recaiga la responsabilidad en otra persona allegada. En este sentido, las mujeres son más observadoras que los varones, muestran en muchos estudios más conocimiento de la regla ABCD y diversos aspectos relacionados con la detección del cáncer de piel, y son más conscientes de la importancia de las autoexploraciones. Todo ello les permite detectar cambios más precozmente. Además suelen ser ellas las que planifican las citas médicas para toda la familia y las que influyen positivamente para que todos los miembros acudan al médico (233)(284)(287)(290)(292)(293).

Optimizar la información es fundamental, incluyendo no sólo adultos sino también niños y adolescentes y grupos minoritarios con formas especiales de melanoma. No debemos perder de vista que el paciente integrará mejor todo lo anteriormente expuesto si mejoramos la forma de dar dicha información. Robinson JK et al(290) resumen esto en un artículo publicado en 2009:



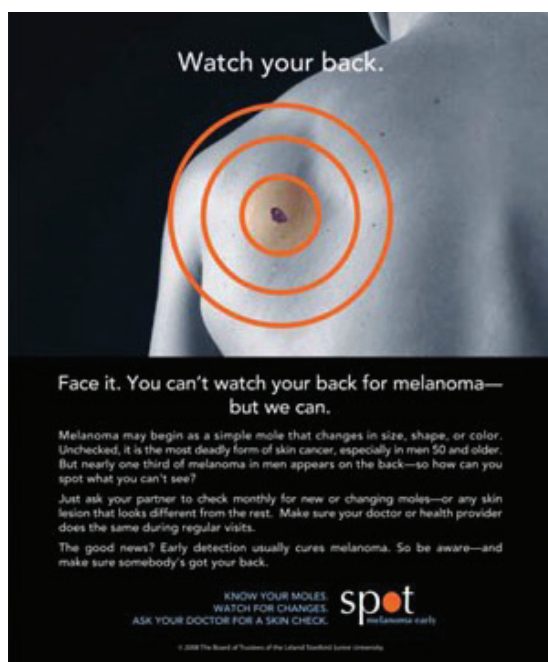
Mensaje correcto es...	El que motiva y fortalece al paciente
El momento adecuado es...	Cuando el paciente está preparado para atender y aprender
La persona correcta para dar la información es...	El propio médico o cualquier otro bien formado y entrenado
La persona que debe recibir la información es...	El paciente y su pareja

A la luz de nuestro trabajo y según diversos estudios publicados estamos en disposición de remarcar que hay un grupo específico en el que no parece que las medidas y campañas orientadas al diagnóstico precoz del melanoma impacten en la misma medida que parecen impactar a los adultos jóvenes, y en los que resultaría fundamental intensificar la información e integrar el cribado cutáneo en la exploración física rutinaria al menos de forma anual, con el fin de permitir diagnosticar estos melanomas más agresivos más precozmente y darles una oportunidad de cara a mejorar la supervivencia. Hablamos de los **pacientes de mediana edad/edad avanzada**, y en particular los varones, ya que en ellos se da una conjunción de tres factores de mal pronóstico (12)(67)(73)(233)(238)(251)(287)(290)(294)(295)(296):

- a) Estos pacientes presentan con mayor frecuencia melanomas más gruesos, altamente agresivos, de rápido crecimiento y habitual morfología nodular, con tendencia a localizarse en cabeza y cuello.
- b) Es un grupo que suele tener menor conocimiento y conciencia de la enfermedad y muestra menor tendencia a participar en los programas de prevención y promoción de la salud, lo cual lleva inevitablemente a autoexplorarse menos y acudir más tardíamente a consulta cuando está enfermo, presentándose en

estadios tardíos más difíciles de tratar. Además, se ha objetivado que en cualquier grupo de edad la circunstancia de vivir sólo se asocia significativamente a una menor supervivencia relacionada con melanoma.

- c) Además, ya hemos visto cómo la localización anatómica donde el melanoma ocurre frecuentemente en hombres es la espalda, una zona difícil de autoexplorar. De hecho, casi el 40% tanto del total de hombres y del grupo de 40-60 años de nuestro estudio tenían el melanoma ahí localizado. Resultaría por tanto especialmente conveniente en estos pacientes involucrar a una pareja o familiar que ayude en los chequeos cutáneos y realizar revisiones rutinarias en la consulta del médico. Janda M et al(297) evidencian la repercusión positiva del material audiovisual (como complemento a los materiales escritos) en este grupo concreto de población, fomentando la realización de exploraciones corporales completas. Mostramos a continuación un cartel informativo de una campaña de concienciación que muestra de forma clara y concisa la importancia de vigilarse esta localización en especial.



## 5.3 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MELANOMAS. COMPARACIÓN POR QUINQUENIOS

### 5.3.1 Incidencia en aumento. ¿Aumentan los melanomas finos, los melanomas gruesos o ambos?

En los próximos 10-15 años es esperable que el melanoma sea uno de los tumores malignos más comunes en Estados Unidos, con una incidencia proyectada de 150.000 casos para 2030. En ese año podría llegar a ser el quinto cáncer más frecuente por detrás de mama, próstata, pulmón y tiroides. Llamativamente, el cáncer colorrectal sería el único que experimentaría un descenso en la incidencia(298). Sin embargo, la extrapolación de datos epidemiológicos de países anglosajones puede no reflejar la realidad de países como el nuestro, con fenotipo, genotipo y costumbres de exposición solar muy diferentes(278).

A lo largo de los 25 años que abarca nuestro estudio hemos asistido a un incremento muy notorio de los melanomas diagnosticados en nuestra área, especialmente en los dos últimos quinquenios, donde se llegaron a diagnosticar 403 melanomas (periodo 2005-2009, cuarto quinquenio) y 608 melanomas (periodo 2010-2014, quinto quinquenio), frente a los 206 casos del tercer quinquenio (2000-2004). Otras series españolas reportan resultados en la misma línea(276)(278)(283). De hecho, en un estudio llevado a cabo en un hospital de la Comunidad Autónoma de Cataluña la cifra de melanomas se incrementó más del doble entre 1988-1997 y 1998-2006, y según reportan sus autores, las cifras siguen en aumento(278). Aunque el número de casos anuales reportado por un centro hospitalario no pueda considerarse un dato epidemiológico valorable, sí permite realizar una buena estimación de lo que podría estar ocurriendo en nuestro entorno.

A lo largo del tiempo se ha podido comprobar una reducción significativa en grosor y tamaño en nuestro medio ( $p < 0.0001$ ). Las diferencias en cuanto al espesor de Breslow fueron más acusadas entre el primer periodo (Breslow medio (DS), 3.25 mm (4.04)) y el segundo / tercer periodo (2.51 mm (DS 4.10), segundo periodo; 2.27 mm (DS 3.82), tercer periodo), y éste a su vez con los diez últimos años del estudio (1.46 mm (3.03), cuarto periodo; 0.88 mm (DS 2.12), quinto periodo). Las diferencias se mantuvieron también al excluir los melanomas intraepidérmicos, y de forma especial destaca en el último periodo analizado una notoria reducción del Breslow medio de los MM invasores, el cual llegó a situarse por vez primera en estos 25 años por debajo de los 2 mm (1.57 mm (DS 2.49)). Los hallazgos en torno al tamaño fueron igualmente llamativos: si en los primeros 5 años del estudio el tamaño medio máximo fue 21.28 mm (13.09), esta cifra se vio reducida en un 40% en los últimos 5 años (12.47 mm (DS 9.32)). Estos resultados son reflejo de una mejora global de la asistencia a los pacientes con lesiones pigmentadas potencialmente problemáticas, que implica desde la educación sanitaria de la población a la labor de la comunidad médica y dermatológica, culminando en la CLP. Otras series llevadas a cabo en los últimos años en nuestro país o países europeos próximos a nuestro entorno encuentran también un espesor medio tumoral cada vez más fino(279)(299). En concreto, Avilés-Izquierdo et al reportan la evolución de los melanomas diagnosticados en otro hospital terciario de la Comunidad de Madrid y objetivan una reducción del Breslow medio desde 1.84 mm (DS 2.68) en los años 1996-2000, a 1.39 mm (DS 2.93) en el periodo 2006-2010(279).

Algunos investigadores proponen que la incidencia creciente de melanoma que está teniendo lugar a nivel mundial estaría ligada a un mayor conocimiento de melanoma, lo cual podría suponer tres hechos: aumento del diagnóstico, sobre-diagnóstico y mejora progresiva en los procedimientos diagnósticos y en nuestra habilidad para detectarlo más precozmente(300)(301)(302)(303). Como consecuencia, la proporción de melanomas gruesos al diagnóstico tendría que ir ca-

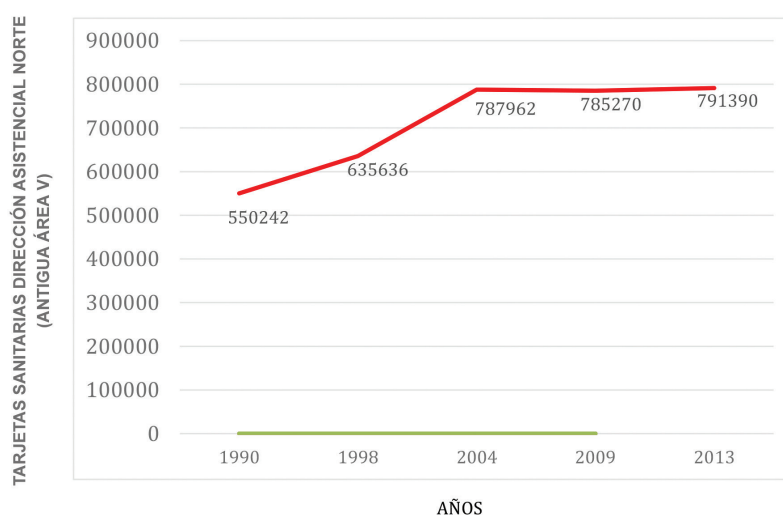
yendo progresivamente a la vez que aumentaría la de melanomas finos(304). Sin embargo, un estudio danés reciente que estudia la incidencia de los melanomas in situ e invasores entre 1985 y 2012 encuentra que claramente se está produciendo un incremento anual. Además, estos mismos autores objetivan un incremento relativo de los melanomas in situ y melanomas invasores finos junto a una mayor incidencia de melanomas gruesos y de mortalidad en hombres y una estabilización de ambos en mujeres(304). Por otro lado, Lipsker et al(299) analizan 2094 melanomas diagnosticados entre 1980 y 2004, sugiriendo la existencia de tres tipos de melanoma con diferente comportamiento con el paso de los años: a) tipo 1, melanomas gruesos ( $> 2$  mm), con incidencia estable b) tipo 2, melanomas finos ( $<1$  mm Breslow), localizados principalmente en el tronco de pacientes de edad media, con incidencia en aumento de forma marcada y progresiva c) tipo 3, melanomas localizados en cabeza y cuello de pacientes mayores, con incidencia al alza, pero más lenta. A nivel nacional, en los últimos años se está constatando una mayor edad media al diagnóstico (12)(279), mayor número de melanomas intraepidérmicos (12)(276)(278)(279) y de melanomas finos (Breslow  $< 1$  mm) (12)(276), aumento del melanoma tipo léntigo maligno(279) y estabilización de los melanomas gruesos ( $>2$  o  $>4$  mm Breslow, según el estudio) (12)(276)(278) (279) pero con aumento en su número absoluto (276)(278). En líneas generales, la incidencia del melanoma in situ se ha incrementado de forma mucho más marcada que el melanoma invasivo(283)(305). En el estudio publicado por Marcoval et al(278) el porcentaje de melanomas in situ se llegó incluso a triplicar entre los años 1998-2006 con respecto a la década anterior.

Nuestro estudio va en línea con estos trabajos nacionales e internacionales, ya que especialmente en el cuarto y quinto periodo se constató un aumento significativo relativo y absoluto del melanoma in situ y léntigo maligno ( $p < 0.0001$ ). El porcentaje de melanomas con Breslow  $> 2$  mm y de melanomas de tipo nodular y lentiginoso acral fue decayendo a lo largo del tiempo, pero esto no se tradujo en

un descenso en su número absoluto. Es más, los casos de MN, lejos de disminuir, aumentaron en los diez últimos años. Este trabajo posee la ventaja de comprender un periodo temporal más largo y analizar años más recientes, lo cual contribuye a remarcar y consolidar las tendencias objetivadas en otras series nacionales y series previas de nuestro propio centro(277).

Resultaría lo más apropiado sin lugar a dudas no sobrediagnosticar ni infradiagnosticar, pero moverse en este terreno es realmente complicado. Es cierto que el notable aumento de MM no invasores y finos que vemos en nuestro estudio podría sugerir en parte sobrediagnóstico a base de casos que hace muchos años no se diagnosticaban y con mínima capacidad de progresión. No obstante, dicho sobrediagnóstico no se puede cuantificar y no hay marcadores clínicos fiables a día de hoy que distingan ciertos melanomas finos que de no ser diagnosticados a tiempo podrían comprometer la vida del paciente, por lo que nuestra obligación es detectarlos y extirparlos a todos cuanto antes por igual(286)(301). Pero también es verdad que en términos absolutos en los dos últimos quinquenios se ha producido una mayor frecuencia absoluta de MM gruesos y/o con Clark elevado, de melanomas de diámetro elevado y de MM nodulares, muchos de los cuales tuvieron lugar en pacientes de edad avanzada, como hemos comentado previamente. Estos hallazgos serían consistentes con la hipótesis de que el aumento de melanoma observado no es ficticio, sino absolutamente real y no sólo debido a una mayor detección asociada al diagnóstico precoz, el aumento de cobertura de los registros de cáncer o a cambios en los criterios diagnósticos en las últimas décadas(283). De no haber implementado esas medidas de diagnóstico precoz tendríamos probablemente muchos más MM gruesos que generarían mayor morbilidad y costes al sistema. Tampoco debemos perder de vista el papel importante que desempeñan en el aumento del número de casos de melanoma dos factores, el mejor acceso a la atención sanitaria y el constante aumento de la exposición recreativa al sol que ha tenido lugar en nuestro país desde los años 60.

En el aumento de MM observado en los dos últimos quinquenios en nuestra área de influencia deben mencionarse posibles factores demográficos e influencia de un mayor uso de la sanidad pública en detrimento de la privada como consecuencia de la crisis económica. En la **Gráfica** que mostramos a continuación se puede observar la población de la Dirección Asistencial Norte de la Comunidad de Madrid (antigua Área V) a lo largo de los años de nuestro estudio:



La población de nuestra área de referencia no siempre ha sido creciente; de hecho, aunque sufrió un aumento considerable entre 1990 y 2004, en los años siguientes apenas ha existido modificación. Por ello, la tendencia creciente en melanoma parece estar produciendo en una magnitud muy superior a lo que se explica por los datos demográficos expuestos. No obstante, estos datos reflejan el número de pacientes y tarjetas sanitarias adscritas a ambos centros y no tienen en cuenta los pacientes que se acogen a la opción de Libre Especialista de Área, por lo que el número de pacientes atendidos podría ser mayor.

### 5.3.2 La importancia de diagnosticar melanomas finos

Kittler H abre un editorial publicado en 2008 comentando que ojalá todos los melanomas diagnosticados fueran in situ, porque la sola extirpación del tumor sería curativa y nadie moriría entonces por melanoma(306). Esto es un escenario ideal, pero no es realista, aunque sí podemos aproximarnos a él e intentar diagnosticar los melanomas cuanto antes, porque ello supondría a priori que la probabilidad de enfermedad metastásica sería cero (para los MiS) o extremadamente baja (para los melanomas finos invasivos)(307).

Podríamos pensar que una vez que nuestros melanomas son ya finos, es irrelevante si son más o menos finos, o si son MiS o no lo son por escaso margen. Sin embargo, un trabajo recientemente publicado basado en el registro SEER de Estados Unidos sobre unos 49.000 melanomas invasores diagnosticados entre 1992-2013 hace concluir a sus autores que incluso entre melanomas incipientes, cuanto más incipientes (o finos) mejor, propugnando como lo más deseable extirpar los melanomas cuando aún no son invasores(308). Del total de melanomas invasores recogidos en este trabajo, había un 72% en estadio T1, 16% T2, 8% T3 y 4% T4. El mayor número de muertes a 10 años aconteció en los melanomas T1 (29% del total), aunque seguido muy de cerca por las acontecidas en los melanomas T2 y T3 (27% en cada grupo). Como cabía esperar, el riesgo de muerte se correlacionaba con el espesor: 3% en los melanomas T1, 12.4% en los melanomas T2, 25% en T3 y 31.8% en melanomas T4. Sin embargo, llamativamente y de forma inesperada no encontraron entre las subcategorías T1 el mismo patrón de peor pronóstico conforme mayor espesor; por el contrario, el grupo de melanomas con un Breslow comprendido entre 0.01-0.25 mm tuvo una mayor proporción de muertes que el subgrupo siguiente (0.25-0.5 mm) independientemente de la ulceración, aunque inferior a los grupos 0.51-0.75 mm y 0.76 mm-1 mm. Así, aunque el pronóstico empeora claramente conforme el melanoma avanza desde un estadio T1 a un estadio T4, hay un porcentaje pequeño pero relevante de melanomas finos con



pronóstico fatal, y que los convierte en un importante problema de salud con notable impacto económico(308). Trabajos previos publicados en otras localizaciones geográficas van en la misma dirección(309)(310). El problema de los melanomas finos parece ir en aumento; en Queensland (Australia), los melanomas finos  $\leq 1$  mm fueron responsables del 19% de muertes por melanoma, con un incremento del 14% (años 1990-1994) al 23% (años 2005-2009)(311). Es posible que el índice mitótico, la invasión linfovascular, la regresión u otros factores como ciertas mutaciones genéticas puedan explicar ese peor pronóstico entre los MM T1 más finos(123)(312), pero se necesitan estudios futuros que caractericen mejor el tipo de melanomas finos que tienen peor pronóstico.

Por otro lado, aunque excepcionales, existen melanomas in situ que desarrollan metástasis. Concretamente, se ha estimado en un 1.1% los pacientes con MiS que mueren en los 10 años siguientes al diagnóstico. Las razones no están claras, y se barajan entre las explicaciones posibles un diagnóstico erróneo(308). Estudios recientes han encontrado componente invasivo oculto en el 33% de lesiones previamente diagnosticadas de forma inequívoca como MiS mediante IHQ (melan-A y SOX10) y/o nuevos cortes con hematoxilina-eosina que permitieron evaluar la lesión más en profundidad; el espesor de Breslow reclasificado osciló entre 0.12-0.49 mm(313). La mayoría de estos casos estarían curados tras la cirugía indicada para los MiS, tal y como ocurre con la inmensa mayoría de MES finos, pero justificaría esperar algún caso de metástasis sobre lesiones diagnosticadas de entrada como MiS. Así, una buena exploración física poniendo especial énfasis en la palpación ganglionar parece mandatoria junto con un buen seguimiento que incluya instruir al paciente en la importancia de las autoexploraciones(313).

Las políticas e intervenciones de salud que implementan vías de acceso rápido a la atención especializada para pacientes con sospecha de melanoma aumentarían la frecuencia de melanomas en estadios precoces (Tis-T1)(314). De hecho,

modelos predictores a 10 años estiman una reducción del 42% en melanomas  $>4$  mm y un incremento del 10% de melanomas  $\leq 1$  mm si se redujera en un 25% la demora con la que un paciente viene a consulta y se acortara en un 50% la demora para ser visto en consulta(315). Un factor a valorar en un estudio posterior sería el nivel educativo, pues éste ha sido reportado como un factor inversamente relacionado con el estadio. Está demostrado que la incidencia de melanoma es más alta en pacientes con estatus socioeconómico más alto; sin embargo, son los pacientes de bajo estatus socioeconómico y bajo nivel educativo los que tienen peor pronóstico. No se conocen las causas exactas de estas observaciones, pero un menor conocimiento de melanoma unido a una menor disposición para participar en programas de cribado y otros factores no reconocidos relacionados con el estilo de vida podrían influir(282)(285)(316).

#### **5.4 CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LOS MELANOMAS EXTIRPADOS SIN SOSPECHA Y EVOLUCIÓN TEMPORAL**

Aproximadamente un 30% de los MM de nuestro estudio se diagnosticaron sin sospecha clínica. No existieron diferencias significativas en cuanto al Breslow global (incluyendo MM intraepidérmicos) pero sí en cuanto al Breslow de los MM invasores ( $p < 0.0001$ ), lo que obliga a considerar a este amplio grupo de MM de difícil diagnóstico como un problema asistencial relevante.

A la luz de los resultados obtenidos, los melanomas extirpados sin sospecha parecen polarizarse hacia dos grupos. Por un lado, parte de este fenómeno fue con mucha probabilidad fruto de una actitud proactiva en los pacientes de más riesgo, extirpando lesiones melanocíticas que presentaron o desarrollaron cambios atípicos aun cuando no nos parecieran claramente de inicio MM. De hecho, en un 61.5% de los casos el diagnóstico de presunción fue de lesión melanocítica benigna. Además, un tamaño significativamente inferior y una mayor proporción de MiS entre los MM sin sospecha (28.08% vs 15.93% (con sospecha)) ( $p < 0.0001$ ) apoyarían

esta explicación. En caso de que hubiera existido retraso en extirpar estas lesiones, clínicamente no resultó relevante. La otra cara de la moneda parece explicarse por MM que no cumplían o se alejaban bastante de la regla ABCD(181) y con datos que reflejaban una conducta agresiva y potencialmente letal: a) Un 26% de los MM sin sospecha tuvieron un espesor de Breslow  $>2$  mm b) Aproximadamente un 50% del global de melanomas nodulares no fueron sospechados antes de su extirpación, por lo que parecen ser especialmente proclives a no parecer MM cuando se extirpan(93). También los MM dentro de la categoría de “otros” fueron peor diagnosticados, pero en este caso el error es más asumible pues incluye subtipos muy raros e infrecuentes de MM c) Hasta en un 35% de los casos el diagnóstico de sospecha fue de lesión no melanocítica o tumoración. Este tipo de error en la valoración de estos MM sí que puede condicionar mayor retraso diagnóstico y tratamientos previos inadecuados para una lesión melanocítica antes de decidir su extirpación, con riesgo vital para el paciente. Así, ante una lesión amelanótica (o no) aislada, de larga evolución, resistente a tratamientos convencionales o ante una lesión recidivante o de crecimiento progresivo debemos ser cautos y considerar, entre otras, la posibilidad de melanoma. En este sentido, estudios recientes encuentran que un 1.7% de los MM son confundidos con úlceras por presión, eczema, úlceras de pie diabético, queratosis seborreicas irritadas, intertrigo fúngico, carcinomas basocelulares o queratoacantomas, entre otros (**Figura 15**)(317).

En cuanto a la evolución temporal de los melanomas sin sospecha es cierto que aunque en números absolutos aumentaron mucho con el tiempo, lo hicieron en consonancia con el aumento de MM en su conjunto. Especialmente llamativo fue el aumento en los periodos 4 y 5, donde hubo 103 y 187 MM extirpados sin sospecha respectivamente.

En un grupo de melanomas como éste con un número muy relevante de tumores potencialmente letales, es importante remarcar que aunque no se redujo apenas el

porcentaje de MM que se siguieron extirpando sin sospecha a lo largo del tiempo sí se redujo significativamente su espesor (con diferencias más acentuadas entre el último periodo (Breslow medio (DS), 1.36 mm (3.03)) y los tres primeros periodos (3.22 mm (3.92), periodo 1; 3.93 mm (6.16), periodo 2; 3.35 mm (3.49), periodo 3)). El aumento del porcentaje de lesiones consideradas como melanocíticas y de melanomas con nivel I de Clark ( $p < 0.0001$ ), sobre todo en el quinto periodo, sugiere que un elevado número de MM finos se confundieron probablemente con nevos atípicos. Sin embargo, la cantidad de melanomas gruesos extirpados sin sospecha no disminuyó; es más, la frecuencia absoluta de melanomas con un Breslow  $> 4$  mm se duplicó entre 1990-1994 y 2010-2014, confundidos posiblemente con tumoraciones o lesiones no melanocíticas malignas. Una vez más, el problema de que no se sospecharan es que ello pudo haber motivado un retraso en la actuación y un peor pronóstico final, irrelevante entre los MM finos, pero un problema muy grave entre los MM gruesos. Al menos, el número absoluto de lesiones clínicamente confundidas con lesiones no melanocíticas benignas y que pudiera haber llevado aparejado mayor retraso en una biopsia o extirpación o haberse manejado inapropiadamente (con crioterapia por ejemplo) no aumentó en periodos recientes.

Por ello debe insistirse en la formación a todos los niveles para la detección de este tipo de melanomas, focalizando en el paciente y en el médico, con todas las recomendaciones que iremos dando a este respecto.

## **5.5 CONSIDERACIONES SOBRE EL ÁMBITO ASISTENCIAL DE EXTIRPACIÓN**

### **5.5.1 Características de los melanomas según el ámbito asistencial en el que se decidió su extirpación**

A lo largo de los últimos años, se han publicado diversos estudios que han intentado comparar la precisión de médicos no dermatólogos (muchos de ellos referidos más

específicamente a médicos de atención primaria) y dermatólogos en la identificación de lesiones pigmentadas sugestivas de melanoma y su manejo posterior, realizando extirpación o derivando al paciente al especialista. En una revisión sistemática publicada en 2001, se encontró que la sensibilidad de la precisión diagnóstica osciló entre el 42-100% en los médicos de atención primaria y entre el 81%-100% en los dermatólogos(318). El reconocimiento de melanoma, como cabe esperar, es proporcional a la exposición al mismo en el día a día en la consulta(319).

En nuestra serie, los melanomas son más finos y de menor tamaño al irse especializando el tipo de consulta ( $p < 0.0001$ ). Agrupando los melanomas por estadios T según su espesor, se observó que el 33.43% de los melanomas detectados por los médicos no dermatólogos (médicos no-D) superó los 2 mm de espesor (estadios T3 y T4) frente al 17.17% y 5.36% en los mismos estadios entre los diagnosticados por dermatólogos generales (DG) y médicos de la Consulta de Lesiones Pigmentadas (CLP), respectivamente.

El 25.16% de los melanomas de nuestro estudio fueron diagnosticados por médicos no-D bien porque los pacientes consultaban por dicho motivo o de forma incidental en el contexto de una exploración física rutinaria (**Figura 16**). Ello remarca el papel fundamental del médico de atención primaria (y otros médicos a los que eventualmente les lleguen los melanomas) en el manejo de este tumor, acentuado por el hecho de que en nuestro sistema público ellos son los que reciben en primera instancia a la gran mayoría de pacientes afectados. Al igual que en otros estudios publicados en la literatura(320) los melanomas diagnosticados por médicos no-D de nuestra serie fueron más profundos que los de los dermatólogos (la diferencia se mantuvo también al excluir los melanomas in situ) ( $p < 0.0001$ ). Además, la edad media de estos pacientes fue ligeramente superior a la de los otros ámbitos ( $p < 0.0001$ ) y el tipo nodular fue el segundo tipo histológico en frecuencia (15.45%), por detrás del MES. Así, el médico de atención primaria estaría

en una posición privilegiada para poder detectar cuanto antes estos melanomas de mal pronóstico ( $>3$  mm, nodulares), circunstancia remarcada por el hecho de que los varones mayores de 50 años, en riesgo de desarrollar tales melanomas, si asisten al médico suelen preferir acudir a su médico de atención primaria más que al dermatólogo(231)(259)(286). Un hecho importante a remarcar es que una exploración física -incluso aunque sea completa- en este subgrupo podría pasarlos por alto dado el aspecto inocente que presentan en ocasiones, con morfologías simétricas y amelanóticas (67)(91)(92)(93)(321). Por ello, resulta fundamental en este ámbito de la atención primaria, pero también en cualquier otro, preguntar específicamente sobre la posible aparición de lesiones nuevas, cambiantes o en crecimiento, pues esto nos pondrá en la pista hacia su diagnóstico(322)(323). Esto es, toda lesión dudosa, si es sobreelevada, exige valoración inmediata.

Los dermatólogos detectan melanomas significativamente más finos que los médicos de atención primaria u otros médicos no dermatólogos(282)(285)(324). Los melanomas de zonas con baja densidad de dermatólogos diagnosticados por médicos no-D están asociados a una menor supervivencia en relación al diagnóstico en estadio más avanzado(325). Diversos estudios han demostrado que debido a la formación específica y entrenamiento de los dermatólogos en evaluar lesiones cutáneas con y sin dermatoscopia, son más capaces de diagnosticar y manejar apropiadamente las lesiones pigmentadas que otros especialistas. Se ha señalado que la detección por parte de un dermatólogo se asocia a un efecto protector frente a melanomas de  $>1$ mm de espesor (OR, 0.45; 95% CI, 0.28-0.73) e incluso hay evidencia que apunta hacia un diagnóstico de melanomas en estadios más tempranos e incluso hacia una mayor supervivencia(285)(326). Además, el hecho de tener un dermatólogo establecido o de referencia promueve la educación paulatina del paciente en el “mundo del melanoma” y agiliza el acceso rápido de lesiones sospechosas, favoreciendo el diagnóstico de melanomas in situ y melanomas invasores finos, frente a pacientes sin dermatólogo establecido(289).

Nuestro estudio apunta hacia esta línea. Los melanomas diagnosticados por los DG (bien porque el paciente consultaba explícitamente por ello o en el contexto de una revisión de lesiones pigmentadas u otro motivo dermatológico diferente) representaron el 50% del global, siendo más finos y pequeños que los diagnosticados en el ámbito no-D ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 17**). Con respecto al ámbito no-D asistimos también a un incremento en la proporción de melanomas in situ, que prácticamente vieron duplicado su porcentaje (18.80% (DG) vs 9.69% (no-D)). Sin embargo, aunque muchos de los melanomas gruesos ya habían sido diagnosticados en el ámbito no-D, se objetivó que siguieron llegando todavía a este ámbito casi un 20% de melanomas con un grosor  $>2$  mm y un 10.44% de melanomas nodulares sin ser detectados, por lo que la formación en este ámbito y una optimización de la exploración cutánea con el fin de dejar sin diagnosticar los menos melanomas posibles resultan imprescindibles.

La CLP detectó desde su creación un 25% del total de melanomas, poniendo de manifiesto que la mayoría de melanomas diagnosticados provienen de los otros dos ámbitos, y son claramente de mayor grosor y tamaño. Paralelamente, este hallazgo habla en contra de que el sobrediagnóstico tenga un gran peso, pues podríamos pensar que si la CLP fuera la que más casos de melanoma diagnosticara, esta contribución podría ser a raíz de diagnosticar muchos melanomas pequeños, finos e indolentes. También podemos especular que la actitud proactiva con la que trabajamos en la CLP esté contribuyendo en pacientes de riesgo a “prevenir” algunos MM en base a poder detectar con más facilidad que en otros ámbitos y extirpar algunos nevos nuevos con atipia elevada desde el principio, nevos inestables que ganan atipia o nevos con aspecto y/o evolución no convencional(327)(328). Aunque imposible de cuantificar en estos momentos, podría ser razonable asumir que algunas de estas lesiones estuvieran destinadas a ser precursoras directas de MM y estuvieran ya recorriendo ese camino. Quizá en el futuro podamos disponer de marcadores moleculares que nos ayuden a comprender el comportamiento biológico de estas lesiones y orientar su manejo en consecuencia.

Sí está claro que nuestra CLP mejoró la capacidad de detectar mucho más precozmente el MM, ya que sus melanomas fueron los más finos y pequeños ( $p < 0.0001$ ). La mediana de tamaño fue de sólo 8 mm (2-100) y las diferencias en grosor fueron tan favorables a los melanomas diagnosticados en CLP que siguieron siendo significativas incluso tras excluir los melanomas in situ (Breslow medio (DS), 1.00 mm (1.46)). Este hallazgo nos parece especialmente importante teniendo en cuenta que a la CLP acceden buena parte de los pacientes de mayor riesgo que están bajo vigilancia en nuestra área y sistema sanitario. Respecto al ámbito previo se objetivó que aumentaron los melanomas in situ, suponiendo el 30% de los melanomas de la CLP, mientras que el porcentaje de melanomas nodulares se vio reducido drásticamente al 2.39% (9 casos frente a los 59 y 80 casos del ámbito no-D y DG respectivamente). Todo ello puede venir a reflejar dos criterios más de calidad del trabajo llevado a cabo en estas unidades.

Otros estudios sustentan estas observaciones. Haenssle HA et al(282) encuentran que el seguimiento en una consulta especializada de lesiones pigmentadas se asociaba significativamente a melanomas más finos tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Además, objetivan que los pacientes en seguimiento en estas unidades son más jóvenes - en nuestro estudio la edad media es ligeramente más baja que en los otros ámbitos-, tienen un mayor riesgo de melanoma (múltiples nevos y/o atípicos, >1 melanoma previo) y mayor nivel educativo.

### **5.5.2 Melanomas extirpados sin sospecha diagnóstica según el ámbito asistencial en el que se decidió la extirpación**

Entre los factores asociados a retraso en el diagnóstico de melanoma, un diagnóstico incorrecto inicial puede tener alta importancia. Caracterizar ese error es fundamental, ya que es un área muy susceptible de mejora. Blum et al(329) encontraron que en un 18% de los casos el melanoma fue confundido con una lesión benigna, siendo el 60% de los médicos especialistas en dermatología; ello



condujo a un retraso significativo en el tratamiento, más prolongado si más de un médico confundió el diagnóstico, lo cual sucedió en el 8% de los casos(329). En general, el diagnóstico erróneo varía según el tipo histológico, pero es especialmente problemático para el melanoma nodular, el melanoma desmoplásico y el melanoma amelanótico(62).

Según nuestro estudio, los médicos no-D tienen menos probabilidades que los dermatólogos de acertar correctamente el diagnóstico de melanoma ( $p < 0.001$ ). Los melanomas detectados por médicos no-D fueron considerablemente más gruesos (media (DS), 4.27 mm (5.03)), de mayor tamaño (media (DS), 16.88 mm (11.92)) y frecuentemente nodulares (25%), confundándose hasta en un 59.71% con lesiones no melanocíticas malignas y benignas o tumoraciones. A la vista de estos datos resulta por tanto fácil de comprender que sea mayor la probabilidad de que el posible error o retraso diagnóstico tenga más consecuencias negativas para el paciente que en los otros dos ámbitos y por ello resulta fundamental la formación a este nivel, a través de cursos específicos o jornadas y con la inestimable ayuda que nos proporciona hoy en día el material audiovisual(231)(319)(330). Grange et al(236) publicaron recientemente un estudio en el que se objetivaba el éxito de un programa de formación para la detección precoz de melanoma llevado a cabo sobre médicos franceses de atención primaria; tras él, se redujo en un 34% la incidencia de melanomas muy gruesos ( $\geq 3$  mm), acompañado de un descenso en el Breslow medio y una mayor proporción de melanomas in situ y finos. Además, una mayor formación en este ámbito no dermatológico conduciría a una mejor identificación no solo de lesiones malignas, sino también benignas, evitando casi un 50% de derivaciones innecesarias a dermatología, y reduciendo en consecuencia la presión asistencial y la demora en nuestras consultas(331).

Por otro lado, los melanomas sin sospecha extirpados por los DG y la CLP no sólo son más finos, sino también más pequeños, especialmente para ésta última (Breslow

y tamaño medio (DS), 0.47 mm (1.15) y 7.33 mm (4.04), respectivamente). De forma añadida, en la CLP son prácticamente aislados los casos en los que el diagnóstico de presunción fuera otro diferente al de lesión melanocítica benigna (9 casos), lo que refleja una mayor pericia diagnóstica o mejor orientación diagnóstica de la CLP frente a los otros dos ámbitos y una menor repercusión negativa de ello derivado. Es decir, un eventual retraso en la extirpación de esas lesiones en CLP apenas influiría en el pronóstico(285) y evolución al tratarse en gran parte de los casos de melanomas in situ o melanomas finos invasores con muy escasa representación de los MN, MLA o de otros tipos histológicos más infrecuentes. Esta misma observación, aunque no tan acentuada, pudo ser también observada entre los DG, lo cual se traduce en un mejor diagnóstico a este nivel frente a los médicos no-D, y va en línea con estudios previos publicados que encuentran una sensibilidad diagnóstica mayor en los dermatólogos frente a los no dermatólogos, tanto para MN (57 vs 32%,  $p < 0.01$ ) como para MLA (94% vs 43%,  $p = 0.02$ )(62).

El error de confundir clínicamente en la CLP melanomas con lesiones benignas melanocíticas podría estar en relación con la filosofía de extirpar lesiones problemáticas y de difícil manejo que a pesar de no tener una dermatoscopia claramente sugestiva de melanoma demuestran inestabilidad y ganancia de atipia, y que llegan a suponer casi un 25% de todos los melanomas extirpados en CLP.

Todos estos resultados subrayan el papel no sólo de los dermatólogos, sino de toda la comunidad médica en la detección precoz de melanoma. No se trata de ver quién lo hace mejor, sino de aunar esfuerzos en la batalla contra el melanoma con el fin de mejorar el pronóstico intentando diagnosticar los melanomas cuando todavía son finos y dispensando a los pacientes la mejor atención posible. En este proceso, la CLP puede ofrecer una estimable ayuda, dada la utilidad y alta calidad asistencial que se da en ella; parece plenamente justificado el dirigir hacia ella para valoración y seguimiento a los pacientes de más riesgo y/o más difícil vigilancia y, en conse-

cuencia, dotar a estas unidades de los recursos necesarios para ello. Además, una tarea que no debemos olvidar (si queremos reducir la mortalidad por melanoma) es organizar la CLP de tal manera que facilite el acceso rápido hacia ella para valoración de lesiones dudosas, palpables y probablemente melanocíticas que hayan sido seleccionadas en otros ámbitos por su potencial carácter maligno.

A continuación, discutiremos qué estrategias están disponibles de cara a nuestro objetivo principal, el diagnóstico precoz de melanoma y quién puede realizarlas.

### **5.5.3 El melanoma escribe su mensaje en la piel para que nosotros lo veamos...**

5.5.3.1 Importancia de la exploración cutánea completa en cualquier ámbito asistencial. ¿A quién debe ir dirigida?

Muchos pacientes que llegarían a cualquier ámbito se beneficiarían de un examen cutáneo completo en un intento de “cazar” melanomas en estadios precoces(294). Es cierto que a día de hoy no hay unas guías al respecto, existiendo médicos que la realizan aprovechando otra enfermedad médica o una revisión rutinaria de salud, mientras que otros sólo la realizan si el paciente viene especialmente para ello o ven que es un paciente con factores de riesgo de melanoma.

Argenziano et al(258) propone realizar una exploración cutánea completa en caso de existir los siguientes factores de riesgo: a) Historia familiar o personal de melanoma. b) Pacientes menores de 50 años con más de 50 lunares en total o más de 20 en brazos c) Pacientes mayores de 50 años con evidencia de daño solar crónico. Además, las exploraciones clínicas completas toman poco tiempo y tienen el valor añadido de permitir el acceso a zonas difíciles a la exploración, como espalda, área genital y parte posterior de las piernas, que permanecen más ocultas y donde se sitúan buena parte de los melanomas, en hombres y mujeres respectivamente(175)(293)(294). Claramente serán también estos pacientes los que se

beneficien de un seguimiento más específico y pormenorizado en el ámbito de la DG y/o CLP.

Otros autores recomiendan su realización rutinaria en todo tipo de paciente, tanto de bajo como de alto riesgo(332). Se da además la circunstancia de que muchos de los pacientes de nuestras consultas que han desarrollado un melanoma no tenían apenas nevos melanocíticos (328). Sin embargo, las limitaciones en el tiempo por consulta y la alta carga asistencial pueden limitar su práctica universal en nuestro día a día; quizá puedan llevarse a cabo exploraciones parciales, focalizando más en ciertas localizaciones según edad y sexo, tal y como hemos visto previamente. En cualquier caso, las estrategias de formación en melanoma deben alcanzar a todos los individuos, ya sean de alto o bajo riesgo. Esto es, los pacientes de bajo riesgo tienen que estar en disposición de conocer, como cualquier otro paciente, los signos de alarma que deben llevarles a consultar al médico la aparición de un eventual melanoma. Quizá en el futuro dispongamos de herramientas en la práctica clínica como los marcadores genéticos, con el fin de identificar y educar más enérgicamente a individuos sin factores de riesgo establecidos como tal pero que tengan un riesgo incrementado de melanoma(333).

5.5.3.2 Ayuda de los distintos dispositivos en el diagnóstico precoz. Elección del dispositivo: ¿En qué ámbito se puede usar cada dispositivo?

Es innegable la ayuda que nos puede ofrecer la tecnología en el diagnóstico del melanoma (258)(286). El **dermatoscopio de mano** resulta muy útil para optimizar el cribado para todo tipo de cáncer cutáneo, sobre todo en manos entrenadas. Se ha estimado que su curva de aprendizaje es larga, durando aproximadamente 18 meses(334). Resulta una ayuda inestimable para intentar establecer el comportamiento biológico de la lesión pigmentada a la que nos enfrentamos en la consulta, punto de inicio fundamental porque de eso dependerá su correcto manejo posterior. Además, como hemos comentado previamente, es barato y no consume mucho tiempo(193)

e incluso hay algún estudio que apunta hacia su posible utilidad como complemento de la autoexploración en pacientes seleccionados adecuadamente entrenados(335). Un estudio italiano objetivó que la ratio de lesiones benignas extirpadas / melanoma en dermatólogos que usaban la dermatoscopia era de 4.3/1 frente a 14.4/1 entre los que no usaban dicha técnica; es decir, se reducían considerablemente las extirpaciones innecesarias de lesiones benignas (336). Además, Haenssle et al(282) observaron que incluso en el análisis multivariante la exploración con dermatoscopia se asociaba de forma independiente a melanomas más finos.

Pero no sólo son claros los beneficios de la dermatoscopia en el ámbito de la dermatología, sino también en el contexto específico de la atención primaria, ya que mejora la habilidad del médico para hacer el despistaje de cáncer cutáneo sin incrementar el número de consultas innecesarias a ámbitos más especializados(337). Herschorn et al(197) encontraron que la dermatoscopia en manos de médicos de familia incrementaba la sensibilidad de melanoma sin reducir la especificidad, y Menzies et al(198) observaron que la dermatoscopia disminuía el número de lesiones benignas extirpadas o referidas para valoración al especialista en un 63.5%. Por todo ello, creemos que es una vía muy importante de mejora el potenciar el uso de la dermatoscopia incluso en ámbito no dermatológico, al menos orientado a reconocer lesiones dudosas como melanocíticas(338). Sólo eso ya sería capaz de cambiar prioridades en su manejo y/o evitar un tratamiento inicial inadecuado.

En una encuesta llevada a cabo por Argenziano et al(258) llamaba la atención que un 55.1% de los encuestados usaban dermatoscopia para examinar casi todas las lesiones de un paciente, pero hasta un 42.6% examinaban sólo lesiones sospechosas, lo cual puede ayudar a reducir el número de lesiones benignas extirpadas, mejorando por tanto la especificidad, pero pudiendo dejar sin detectar melanomas muy iniciales, clínicamente nada llamativos como son los melanomas de pequeño tamaño (reduciendo potencialmente la sensibilidad).

En nuestra muestra un 5.30% de los melanomas medía  $\leq 5$  mm de tamaño máximo y un 32.38% medía entre 5 y 10 mm de diámetro. Dado que Skvara H et al(339) objetivaron que la sensibilidad de la dermatoscopia en melanomas incipientes no era superior al 27%, la dermatoscopia convencional aislada no parece lo suficientemente buena para pequeñas lesiones en particular, por lo que necesitamos algún soporte de ayuda más(306). En este sentido, la **combinación de fotos panorámicas con EPL convencional** resulta un buen enfoque y proporciona óptimos resultados(328), pues disminuye el número de biopsias (y con ello, un ahorro económico y una disminución de la morbilidad ocasionada) y permite detectar melanomas de forma más temprana, reduciendo potencialmente la mortalidad asociada a los mismos(219). Es especialmente útil en las consultas de DG en el contexto de seguimiento de nevos melanocíticos, pero puede ser aplicado a cualquier ámbito. Un consejo bueno para sacarle la máxima rentabilidad es el de no ir lesión por lesión, sino mirar por grupos, porque está estudiado que el cerebro humano reconoce mejor cambios (tamaño, tipo y distribución del color) por comparación con los objetos adyacentes cuando compara imágenes muy similares (340).

Además, en los últimos años las fotos pueden ser realizadas por los teléfonos móviles de los propios pacientes, lo que fomentaría la autovigilancia(341). No obstante, un estudio publicado en 2016 desde la perspectiva del paciente(342) objetiva que sólo la mitad de ellos perciben que es útil y el 78.9% prefieren que les examine la piel el especialista. Recientemente se ha reportado la ayuda que podría ofrecer en el control de las lesiones melanocíticas la **teledermatoscopia** a través del móvil del propio paciente(343). No es esperable que sustituya sin más a un examen periódico y exhaustivo presencial en pacientes de mayor riesgo y más difícil vigilancia, pero lo podría complementar.

También la dermatoscopia es útil para detectar esos melanomas nodulares que en ocasiones son difíciles de diagnosticar y que de manera tan importante repercuten

en la supervivencia como hemos visto previamente. Hace unos años, Argenziano G et al(344) describieron un nuevo predictor de melanoma nodular pigmentado, el color negro-azul dentro de la lesión, que refleja la combinación de pigmento en la dermis media (azul) y epidermis (negro) y que debe ser añadido a los criterios estándar dermatoscópicos de melanoma cuando nos enfrentemos a una lesión nodular. No obstante, un 15% de melanomas nodulares no pueden ser detectados ni con la regla del “negro-azul”, con lo que el enfoque más seguro para cualquier médico sería el que resume la frase “si dudas, extirpa”(180).

Y damos un paso más. La **dermatoscopia digital** ha supuesto un gran avance en el manejo de las lesiones melanocíticas. Su implantación en unidades especializadas de lesiones pigmentadas ha conseguido mejorar la precisión en el diagnóstico de melanoma(345). Con este tipo de seguimiento se mejora la sensibilidad y la especificidad, ésta última especialmente en manos expertas(212)(346). Haenssle HA et al(347) objetivaron que la probabilidad de éxito (diagnosticar un melanoma entre los nevos benignos extirpados) es de un 1.3% cuando se utiliza la exploración clínica y dermatoscópica vs 8.6% cuando se combinan las dos anteriores con DD.

Así, la DD es una estrategia extremadamente útil en pacientes con múltiples nevos para no perder melanomas y poder diagnosticarlos precozmente, a la vez que se minimiza la escisión innecesaria de lesiones benignas(258)(269)(348). ¿Qué aporta frente a la dermatoscopia manual y/o fotos panorámicas? Al permitir la comparación entre imágenes añade el factor <tiempo> como criterio diagnóstico adicional. Eso nos permite tener en la CLP esa actitud proactiva de la que hemos hablado previamente, focalizando no en nevos atípicos por el mero hecho de serlo (según criterio ABCD o “signo del patito feo”), sin más, sino en lesiones nuevas o inestables que podrían ser ya melanomas muy incipientes o nevos en camino de transformarse en melanomas(258)(180)(307). Están publicados algoritmos que incorporan específicamente estas características dinámicas, como el algorit-

mo Dynamel(349). Sin embargo, una limitación importante, aparte del coste del equipo y de la necesidad de personal experto, es el tiempo que consumen(210)(221)(328)(347)(350). Probablemente eso haga que sólo un 14.8% y un 25% de los miembros de la Sociedad Internacional de Dermatoscopia que trabajan en sanidad pública y privada, respectivamente, lo utilicen(258).

No es viable que las estrategias de prevención y diagnóstico precoz de melanoma dirigidas a la población general se basen en esta técnica. En un entorno con recursos limitados hay que establecer prioridades y seleccionar bien qué paciente se beneficia más de ella(328). Pacientes con múltiples nevos comunes (<50) sin otros factores de riesgo adicional no tienen beneficios del seguimiento con DD. Por otro lado, el seguimiento con DD de todas las lesiones de todos los pacientes que llegan a una CLP produciría una sobrecarga extraordinaria en las CLP, razón añadida para optimizar más el seguimiento con esta técnica(258)(351)(352).

¿Qué pacientes serían por tanto los candidatos a este tipo de seguimiento más personalizado dentro de una CLP? Sobre todo, aquéllos con elevado número de nevos melanocíticos y/o atípicos, porque tienen mayor riesgo de melanoma (3%) y dificultad añadida para detectar un posible melanoma incipiente, difícil de distinguir a priori entre tanto nevus atípico. El riesgo estaría además aumentado si hubiera antecedentes personales y/o familiares de melanoma (10%)(258)(328).

## **5.6 ANÁLISIS DE LOS MELANOMAS DETECTADOS EN LA CONSULTA DE LESIONES PIGMENTADAS**

La tasas de melanoma entre poblaciones de alto riesgo son razón suficiente para justificar el cribado(286). Además, una CLP como la nuestra puede dar soporte logístico y formativo a campañas de cribado más amplias que impliquen a dermatólogos generales y médicos de familia.



A una CLP le deberíamos pedir los siguientes beneficios: a) Diagnosticar algunos MM que pasaron desapercibidos en otros niveles b) Demostrar mayor precisión diagnóstica que otros niveles y menor trascendencia potencial de sus posibles errores c) Mayor capacidad para diagnosticar melanomas mucho más finos y pequeños que en los otros niveles d) Incluso sería plausible, y otro criterio de calidad adicional, pedirle cierta capacidad para reducir en sus pacientes en vigilancia la aparición de las formas de melanoma en teoría más agresivas (melanoma nodular) en base a una selección adecuada de lesiones a extirpar profilácticamente o incipientemente, que podrían ser después precursoras directas de esos MM nodulares que desde fases tempranas de su desarrollo pueden mostrar rápido crecimiento y alto potencial metastásico.

A continuación, analizaremos estos factores, así como los posibles riesgos asociados con este tipo de seguimiento y cuestiones importantes sobre los protocolos de monitorización con el fin de determinar la mejor estrategia que permita optimizar los resultados y mejorar la adherencia del paciente.

### **5.6.1 Melanomas diagnosticados en la CLP que pasaron inadvertidos en una evaluación reciente en otros ámbitos**

La CLP detectó 151 MM (12.83% del total) que habían pasado desapercibidos en visita previa reciente (< 3 meses) a otros médicos (**Figura 18**). Además, la precisión diagnóstica fue elevada, pues más del 80% de los casos fueron sospechados como melanoma.

En torno al 60% de los tumores eran ya invasores - principalmente con un Breslow < 1 mm-, con alguna representación de melanomas gruesos > 2 mm (6.08%) o nodulares (2.65%) que probablemente tuvieran características clínicas y dermatoscópicas que los hicieran difíciles de diagnosticar. Esto sugiere que todos los médicos implicados en la detección de MM en nuestra área están mejorando su

calidad asistencial, por dos razones: los MM sin sospecha que finalmente llegaron a la CLP fueron mayoritariamente finos y a su vez, en CLP se detectaron MM finos de mayor dificultad diagnóstica. En cualquier caso, el paso en ese momento por CLP de algunos de estos pacientes ha podido influir de forma muy positiva en su pronóstico y ahorrar muchos costes al sistema.

Llama la atención que el tercer tipo histológico de los MM que llegaron a CLP en primera visita sin ser sospechados previamente en otro ámbito fue el LM (16.56%). Los dermatólogos que nos encargamos de estas unidades especializadas probablemente estamos aprendiendo a detectar ciertas lesiones faciales como problemáticas que se confirman a posteriori como LM y que antes no se detectaban y aún hoy no se detectan fuera de CLP. Es verdad que su capacidad de progresión a LM de mayor tamaño y/o LMM sería a menudo mínima y muy lenta(60)(303), y muchos pacientes podrían fallecer antes por otra causa, pero nos hemos enfrentado a LM de aspecto absolutamente indolente y de muy difícil sospecha inicial que han demostrado una evolución muy agresiva tras la negativa del paciente a tratarse (**Figura 13D**). Por ello, si nos enfrentamos a una lesión sospechosa de LM, parece pertinente diagnosticarla y tratarla según las recomendaciones actuales(60).

### **5.6.2 Melanomas finos detectados en CLP en pacientes con múltiples nevos**

Está reportada la utilidad de un cribado más dirigido y específico en pacientes con múltiples nevos (>100) o más de 5 nevos atípicos, en los cuales la incidencia de melanoma es siete veces mayor, o si existen antecedentes familiares de melanoma de primer grado (donde la incidencia es 4-9 veces mayor)(353). Mayer JE et al(231) aportan más datos; hasta el 42% de los melanomas podrían ocurrir en pacientes con un número de nevos igual o superior a 25. Dicho cribado debe ir siempre combinado con una adecuada información sobre los signos que alertarían sobre la aparición de un eventual melanoma, la práctica regular de autochequeos y la promoción y

reforzamiento de conductas saludables solares, como hemos comentado anteriormente. Ante estos datos, la CLP parece el entorno ideal para este tipo de pacientes.

El conteo de nevos en brazos podría ser un buen indicador del número de éstos en todo el cuerpo, esto es, sería de utilidad para identificar a aquellos pacientes de riesgo que potencialmente se beneficiarían del seguimiento en una CLP como la nuestra(354). Tener al menos 5 nevos en brazo derecho fue el determinante más para tener al menos 50 nevos en todo el cuerpo, al menos uno atípico. Sin embargo, estudios paralelos cuestionan esta afirmación y consideran que sólo proporciona una estimación aproximada del número de nevos, pero no lo suficientemente exacta como para identificar exactamente a individuos de alto riesgo, especialmente en individuos de fototipos claros(355).

A lo largo de 15 años se diagnosticaron en nuestra CLP 138 melanomas en pacientes con múltiples nevos melanocíticos (11.34%), cifra que justifica la inversión y el trabajo que se hace en la CLP (**Figuras 19 y 20**). La inmensa mayoría (97.83%) se orientaron como lesión melanocítica, aunque en un 30% se pensó que se trataba de una lesión melanocítica benigna, tomando como criterio para la extirpación la visualización de lesiones nuevas con atipia elevada y lesiones inestables que ganan atipia. Algunas lesiones ya eran MM aun sin sospecha clara de serlo, y es plausible asumir que se extirparon en CLP otras que todavía no lo eran, lo cual habría permitido evitar bastantes MM en estos pacientes de mayor riesgo.

El hecho de que la mayoría de los melanomas acontecidos en los pacientes con múltiples nevos melanocíticos monitorizados en la CLP sean más finos y pequeños ( $p < 0.0001$ ) habla muy a favor de la calidad del trabajo realizado en la CLP. En estos pacientes de mayor riesgo y más difícil vigilancia, que además son más jóvenes que el resto, es muy importante evitar que si desarrollan un melanoma éste se diagnostique tarde y es una de las misiones básicas a lograr en las CLP

como las nuestras. No obstante, hubo un 5.8% de melanomas con un Breslow comprendido entre 1 y 4 mm (ninguno >4 mm), por lo que una valoración rápida e imprecisa en alguno de estos pacientes podría retrasar el diagnóstico de algunos de estos melanomas ya problemáticos.

Un asunto que ha sido objeto de estudio en diversas publicaciones es si los pacientes con múltiples nevos y/o nevos atípicos tienen además de forma inherente melanomas más finos(251)(332)(333)(356)(357). Swetter SM et al(251) objetivaron en un estudio realizado de forma retrospectiva que los varones mayores de 40 años con nevos atípicos presentaban melanomas más finos que aquellos que no los tenían (0.6 mm vs 1.15 mm,  $p = 0.02$ ) y sugieren que los pacientes con múltiples nevos y/o nevos atípicos tendrían un mayor conocimiento sobre los signos de alarma, y serían más conscientes tanto de su riesgo incrementado de melanoma como del valor de las autoexploraciones y del seguimiento médico, lo que motivaría que ante cambios acudieran de forma urgente a la consulta. Esto supone un valor añadido, resultando fundamental proporcionarles con estos fines un acceso rápido a estos pacientes. Otra explicación plausible es que los pacientes con múltiples nevos y/o atípicos puedan tener melanomas de curso más indolente que serían por tanto más finos al diagnóstico(356). Estudios recientes señalan un mejor pronóstico para los melanomas que se desarrollan en pacientes con múltiples nevos melanocíticos con tasas de supervivencia a 5 y 10 años más altas, en probable relación a un comportamiento biológico diferente (quizá vía telómeros)(358).

Por otro lado, se objetivó en nuestro trabajo que el porcentaje de melanomas en este contexto de múltiples nevos fue mayor en la espalda que lo que se vio para el resto de melanomas, correspondiendo probablemente a lesiones que con facilidad pudieron pasar desapercibidas para el paciente. La diferencia en relación al sexo fue llamativa, siendo más abundantes los MM detectados en CLP en varones con múltiples nevos ( $p = 0.005$ ). Podríamos especular que el hecho de que las muje-

res sean más observadoras (por ejemplo, señalando posibles cambios o lesiones nuevas) y acudan más al médico(239)(240) haya permitido focalizar sobre ciertas lesiones que finalmente fueron detectadas y confirmadas en ámbitos previos como melanoma, mientras que los varones, al ser menos observadores, no detectan sus lesiones sospechosas, no facilitan focalizar sobre ellas la atención en otros ámbitos, y ello conduce a que no sean diagnosticados hasta que no están ya bajo vigilancia en una CLP.

Acorde con la evidencia existente al respecto, diversos factores genéticos y ambientales podrían determinar que la mayoría de los melanomas en pacientes con múltiples nevos fueron tipo MES y MiS, con escasez del resto de tipos (véase LM, LMM, MLA o MN)(46)(47)(48). Especialmente llamativa fue la diferencia en la proporción de melanomas nodulares (1.45%) vs 9.56%, múltiples nevos vs resto).

### **5.6.3 Características de los melanomas diagnosticados en CLP no advertidos por el paciente**

No siempre un MM diagnosticado más o menos precozmente en CLP es mérito del dermatólogo responsable y/o consecuencia de los recursos disponibles en dicha unidad; en muchas ocasiones es el propio paciente el que percibe los cambios y acude para su valoración. En este apartado evaluaremos si hay diferencias entre MM diagnosticados en CLP pero sobre los que el propio paciente ya nos ponía sobre la pista (y que quizás se habrían extirpado ya en otros ámbitos si el paciente lo hubiera comentado en esos ámbitos) frente a MM diagnosticados en CLP y en los que el paciente no había advertido nada anómalo ni llamativo.

Más del 50% de los melanomas de nuestra CLP fueron detectados por el médico. En consonancia con estudios previos(254) los MM diagnosticados por los dermatólogos de la CLP fueron considerablemente más finos que los advertidos por

el propio paciente ( $p < 0.001$ ), lo cual se mantenía al excluir específicamente los melanomas in situ ( $p < 0.001$ ). También fueron significativamente más pequeños ( $p < 0.0001$ ).

Probablemente ambos factores condicionaron que hasta en un 35% de los casos no nos parecieran todavía melanomas, sino lesiones melanocíticas benignas extirpadas en base a inestabilidad o evolución no convencional. Ello podría llevarnos a pensar que extirpamos muchos nevus, pero si son seleccionados convenientemente, el número final de lesiones extirpadas en CLP no debería ser muy alto y la especificidad no se debería modificar significativamente.

Entre los MM advertidos por los pacientes había un 10.27% de MM con espesor  $> 2$  mm y 7 MN (4.73% de ese grupo). Entre los MM no advertidos por el paciente estos subtipos agresivos fueron excepcionales (0.54% de melanomas  $> 2$  mm y un sólo MN (0.53% de ese subgrupo). Así, no podemos planificar la atención sanitaria de los pacientes de alto riesgo y difícil vigilancia atendiendo con rapidez sólo lo que llama su atención, porque en un porcentaje significativo de casos llegaríamos y actuaríamos tarde. Sin embargo, somos conscientes de que un seguimiento sistemático consume más recursos, por lo que es fundamental optimizar el funcionamiento de estas unidades para que no tiendan al colapso, con menos tiempo por paciente y/o prolongación del intervalo entre sus controles.

Es recomendable tener en cuenta los siguientes aspectos para optimizar los recursos e incidir en el quién y el dónde hemos de focalizar más la atención:

- ¿Quién? Los varones, porque tienen una mayor proporción de lesiones inadvertidas frente a las mujeres (67.38% vs 32.62%), probablemente porque sean menos observadores que ellas, según hemos comentado anteriormente (255) (284). Curiosamente, no se objetivó que el aumento de la edad generara menos lesiones advertidas, aunque esto puede estar matizado por el hecho de que los

pacientes de CLP, incluso a edades más avanzadas, pueden estar mejor informados y autovigilarse más, lo cual jugaría claramente a su favor.

- ¿Dónde? Debemos prestar especial atención a la espalda y cuero cabelludo, localizaciones en las que los MM no advertidos se localizan prácticamente con el doble de frecuencia que en el grupo de advertidos (294). En este sentido, puede ser bueno contar con la ayuda de un familiar o amigo, que ayude en las autoexploraciones (233)(284)(287)(290)(291)(292)(293). Ciertas profesiones, como los peluqueros o masajistas, estarían también en posición privilegiada para la detección de MM a estos niveles, pudiendo ser importante reforzar la educación y formación a ese nivel con este fin(359)(360). Curiosamente, una zona en nuestro estudio que a priori resultaría difícilmente autoexplorable, como es la región de acral de manos y pies, concentró más número de melanomas. Posiblemente esto ocurriera en pacientes con escaso número de nevos que estarían en mejor disposición de percibir cambios en estas regiones.

#### **5.6.4 Condiciones que motivaron la extirpación de los melanomas no advertidos en la CLP**

El seguimiento en pacientes de alto riesgo es necesario, pues más de un 35% de los melanomas diagnosticados de forma prospectiva son identificados sólo por el cambio (178). Sin duda, sería un reto a conseguir poder empezar el cribado en estas unidades específicas antes de que el primer melanoma invasor haya tenido lugar(295).

El melanoma es uno de los tumores más difíciles de diagnosticar dada su similitud clínica y/o dermatoscópica con los nevos melanocíticos, su contrapartida benigna y extremadamente común; sobre todo en melanomas incipientes en los que los criterios específicos de melanoma no están presentes este hecho se acentúa(307) (361). La DD ofrece la oportunidad de diferenciarlos, ya que mientras que las

lesiones benignas no suelen cambiar, los MM sí cambian significativamente con el paso del tiempo. Así, al monitorizar con DD lesiones melanocíticas atípicas que no son sospechosas de melanoma al inicio podrían reconocerse melanomas incipientes en caso de producirse cambios(362).

La proporción de lesiones que muestran cambios en la monitorización con DD en los estudios publicados es muy variable, entre el 3.8-69%, influenciada probablemente por dos factores: a) El tiempo de seguimiento, pues conforme éste se prolongue es esperable que más lesiones muestren cambios y que se desarrollen más melanomas b) La definición de cambio puede no ser la misma. Mientras que algunos estudios sólo consideran los “cambios sustanciales”, otros estudios analizan cambios que a priori no tienen por qué resultar problemáticos, como son la ganancia o pérdida de pigmento global en relación a la ganancia o pérdida de bronceado adyacente o el crecimiento de los lunares en pacientes jóvenes en los cuales hay que ser más “indulgentes”, pues está descrita más inestabilidad sin que ello presuponga malignidad (177)(210)(211) (307)(347)(363)(364)(365) (366)(367)(368). Sin embargo, debemos desconfiar de las lesiones nuevas o que experimentan cambios en individuos mayores de 50 años, pues la probabilidad de melanoma, como sabemos, es mayor (219)(307)(368)(369).

En nuestro estudio, en línea con otros estudios publicados al respecto(363)(364) (370) consideramos que son criterios que justificarían la extirpación de una lesión los siguientes (**Figura 21**): lesión nueva con atipia elevada desde el principio, crecimiento asimétrico de la lesión (pero también el crecimiento simétrico llamativo), cambios asimétricos en la pigmentación o desarrollo de estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma. Remarcamos la consideración de que cuando hablemos de cambios microscópicos nos referiremos exclusivamente a los que ocurren a ese nivel, excluyendo los cambios micro que toda lesión que sufra modificaciones macroscópicas lleva por norma consigo.



En un subgrupo de MM ya de por sí finos como el nuestro, se ha objetivado una rebaja adicional en el Breslow medio, ya que los melanomas detectados por cambios macro (**Figura 22**) y microscópicos (**Figura 23**) son significativamente más finos (sin excluir los melanomas intraepidérmicos que suponen aproximadamente un 60% de los melanomas extirpados en ambos grupos) que los melanomas de primera consulta ( $p = 0.02$ ). Ningún melanoma extirpado por cambios microscópicos superó 1 mm de espesor (y en los otros grupos este evento fue igualmente excepcional), revelando la capacidad de CLP para detectar MM incipientes antes de que el paciente consultara por ellos.

El hecho de que apenas haya diferencias entre los cambios macro y micro (Breslow medio (DS), 0.18 mm (0.30) vs 0.19 mm (0.28), respectivamente) apoya que debamos considerar como algo prioritario trabajar siempre con muy buenas imágenes panorámicas y no realizar exclusivamente seguimiento de las lesiones archivadas con dermatoscopia digital, lo cual podría pasar por alto lesiones problemáticas nuevas o que no se consideraran tributarias inicialmente de ser grabadas con DD por no considerarse atípicas(220). Por tanto, la dermatoscopia es un complemento a las panorámicas, nunca un sustituto de éstas.

La unión de la fotografía corporal total con la dermatoscopia digital es la mejor y más completa opción de seguimiento digital («two-step method»)(177)(221)(258)(363)(364)(371). Esta combinación permite detectar cambios sutiles microscópicos (al comparar DD) y cambios macroscópicos (al comparar FCT, visualizando lesiones nuevas (**Figura 24**) o cambios sobre nevos no monitorizados específicamente con DD), clave en ocasiones de melanomas que de otra forma podrían haber sido pasados de alto y quedado finalmente sin diagnosticar hasta una fase más tardía de la enfermedad(221).

No obstante, la DD no está al alcance de todos los dermatólogos. En estos casos, el seguimiento con fotos panorámicas con apoyo de la dermatoscopia manual para focalizar sobre lesiones nuevas o inestables en las panorámicas proporcionaría resultados también excelentes. De hecho, durante mucho tiempo (principalmente en los años anteriores a la introducción de la DD) nuestros pacientes sólo fueron controlados con fotos corporales no digitales impresas (fotos Polaroid®), aunque con las limitaciones propias, como el pequeño tamaño de las imágenes y la variabilidad en la calidad de las mismas según la luz. Hoy en día se pueden tomar fotos de muy buena calidad con los móviles de los pacientes, con el valor añadido de fomentar y favorecer la autovigilancia(341). Incluso está ya patentados nuevos dispositivos que permiten en consulta una captura rápida de imágenes con el consiguiente ahorro de tiempo y con muy buena resolución, y que pueden ser interesantes en ciertos ámbitos o consultas especializadas sin acceso a DD(372).

Además, la fotografía corporal va asociada a una disminución en el temor a padecer melanoma en pacientes de alto riesgo según estudios recientes, porque éstos tienen la percepción de estar mejor controlados. No obstante, muchos autores estiman que un cierto grado de preocupación en los pacientes puede ser bueno para que precisamente no dejen de autoexplorarse (177)(373)(374). Por otro lado, dado que muchos pacientes se muestran preocupados respecto a la posible divulgación de las imágenes más allá de su uso en la consulta, proporcionamos siempre un consentimiento informado al respecto donde se explican diversos aspectos, incluido su potencial uso para educación e investigación si el paciente lo consiente(375).

Es interesante mencionar que el tamaño medio de los MM detectados como “nuevos” fue muy pequeño (tamaño medio (DS), 5 mm (1.73)), incluso algo menor que el de los detectados por cambios macro y microscópicos (7.03 mm (2.60) y 7.37 mm (3.16), respectivamente) ( $p < 0.0001$ ), aunque su Breslow fue ligeramente superior. Quizá los MM *de novo* podrían ser más agresivos que los MM

sobre nevus previo(376), aunque nosotros no podemos asumir sin más que todas las lesiones nuevas son MM *de novo* y que todas las lesiones extirpadas por cambios son siempre MM sobre nevus, pero es probable que en el grupo de lesiones nuevas haya más MM *de novo* que en el grupo de lesiones extirpadas por cambios. En cualquier caso, aunque menor tamaño con mayor Breslow sugiere mayor agresividad biológica potencial, el Breslow sigue siendo fino y el pronóstico excelente en cualquier caso.

Igualmente llamativo resulta el hecho de que no hubiera ningún melanoma nodular entre las lesiones nuevas o inestables extirpadas una vez que el paciente ya estaba en seguimiento en CLP. La mayoría de autores opinan que el MN es difícil de prevenir porque con frecuencia es *de novo* y de crecimiento rápido desde su inicio(57), pero si ello fuera cierto, el tipo de vigilancia y seguimiento no condicionaría el porcentaje de nodulares en diferentes ámbitos; en la CLP también existirían, aunque quizá con un menor tamaño. Podemos especular que sin ser plenamente conscientes de ello, estemos eliminando a lo largo del seguimiento en CLP algún precursor de MN que no somos capaces de identificar bien (quizá pequeños nevus atípicos o pequeños MiS/MES con una fase de cambios o crecimiento inicialmente lenta, antes de que inicien su transformación a MN). Ciertamente es que una vez que aparece el MN exhibe un crecimiento rápido y una morfología difícil de diagnosticar en muchas ocasiones.

A priori y según lo resaltado previamente en otros apartados, al estar analizando MM no advertidos resultaría esperable que el porcentaje de MM en varones supere al de mujeres y que la localización más frecuente fuera la espalda. Ambos supuestos fueron confirmados. Respecto al primero, observamos incluso que el número de varones llegó a duplicar al de mujeres, probablemente explicado por el hecho de que son menos observadores y detectan cambios con dificultad. Respecto al segundo, es cierto que la espalda fue la localización mayoritaria de los MM no advertidos

detectados en CLP, pero en los miembros inferiores también se localizó un número muy importante de tumores que podrían pasarse por alto en exploraciones rápidas. Ello pone de manifiesto la importancia de las exploraciones corporales completas y no focalizadas sobre las lesiones que más llaman la atención del paciente.

Por tanto, creemos que estos datos apoyan cómo el seguimiento en la CLP cumple su misión. Nuestros resultados atestiguan que estamos alcanzando el principal objetivo: no dejar sin diagnosticar MM relativamente gruesos y problemáticos en nuestros pacientes en seguimiento, esto es, no perder sensibilidad. No tenemos datos disponibles que nos permitirían valorar la especificidad o el cociente maligno / benigno en nuestra CLP. Otros autores sí lo han hecho(221)(352)(364)(377) y particularmente en manos expertas “que sepan interpretar los cambios” se obtienen con la DD buenas cifras de especificidad y cocientes maligno / benigno razonables. El cociente 1/10.75 reflejado en publicaciones recientes parece muy equilibrado(221); una ratio menor indicaría menor especificidad y una ratio mayor podría incrementar el retraso diagnóstico en algún caso.

### **5.6.5 Características de los melanomas según el tipo de consulta al diagnóstico: nuevo o en seguimiento**

Muchos estudios, entre ellos un metaanálisis publicado en 2013 que analizó 14 estudios sobre un total de 5787 pacientes, 52739 lesiones monitorizadas y 4388 lesiones extirpadas (8.3%), sostienen que los pacientes en seguimiento en unidades especializadas durante al menos 3 meses tienen más proporción de melanomas in situ y melanomas finos invasores y menos probabilidad de características de mal pronóstico, como la ulceración o mitosis (210)(221)(269)(307)(363)(377)(378)(379)(380)(381). Conforme se prolonga el tiempo de seguimiento se incrementan las posibilidades de detectar un melanoma (269). No obstante, dado que la metodología de los trabajos es muy diversa, la información no es fácilmente comparable. Algunas series publicadas (221)(352)(363)(377)(378)(379)(381) re-

fieren cierta información -número total de pacientes en seguimiento en la CLP, número total de pacientes y lesiones melanocíticas controladas con DD, número de lesiones extirpadas por paciente en seguimiento a lo largo del tiempo- que en nuestro trabajo de carácter retrospectivo no estaba sistemáticamente recogida. No obstante, nuestros resultados tienen el valor de reflejar unas condiciones reales de uso en una CLP equipada con DD.

Los pacientes de este estudio pudieron ser controlados de dos formas: a) Sin DD, utilizando para el control fotos panorámicas (fotos Polaroid® fundamentalmente en los primeros años de la CLP, a menudo de cuerpo entero) con ayuda de la dermatoscopia de mano para examinar nevos nuevos o inestables (**Figura 25**) b) Con DD, en la que el control se realizó con fotos panorámicas y dermatoscópicas tomadas con el equipo MoleMax® o Fotofinder®. En función del número de imágenes dermatoscópicas que se graban en la consulta lo denominamos mapeo parcial (se graban menor número de imágenes y es más ágil, ya que consume menos tiempo por paciente) o mapeo completo (se toma un número elevado de imágenes dermatoscópicas y consume más tiempo por paciente) (**Figura 26**). Asimismo, damos al paciente la posibilidad de acceder rápidamente a consulta (en menos de 15 días) en caso de lesión sospechosa, ya que se ha visto que estos pacientes tienen dos veces más de posibilidades de presentarse con un melanoma que aquellos pacientes que acuden a una visita rutinaria, y sus melanomas tienen más frecuentemente espesores  $<0.75$  mm que aquellos detectados en las visitas programadas(267).

En nuestro trabajo se diagnosticaron más de la mitad de melanomas (56.18%) ya en la primera consulta a CLP, lo cual sugiere que el seguimiento en la misma no causó mucho sobrediagnóstico. Esta cifra es superior a otros estudios publicados que encuentran un tercio de MM en primera visita(352)(382). Entre los no advertidos, la proporción de MM de primera consulta o de pacientes en seguimiento sin DD descendió mucho respecto al total de CLP (34.05% y 67.44%, respectivamen-

te), pero en el caso de pacientes evaluados con DD (mapeo parcial o completo) descendió muy poco (83.67% y 93.10%). Esto se traduce en que la gran mayoría de melanomas detectados con DD no fueron advertidos por los pacientes, mientras que gran parte de los MM nuevos o diagnosticados sin DD sí habían llamado la atención del paciente, y pone de nuevo de manifiesto que la DD jugó un papel muy relevante en diagnosticar muchos MM incipientes cuando aún el paciente no había percibido cambio alguno sobre ellos. Kovalyshin et al(378) también reportaron hallazgos en el mismo sentido; el 63% de los melanomas son detectados por el médico en la primera consulta y la cifra asciende al 82% en pacientes en seguimiento. Si estos melanomas incipientes eran inicialmente nevos atípicos que progresaron a melanoma o estas lesiones eran ya inicialmente melanomas que no pudieron ser identificados en la primera visita del paciente no se puede saber con seguridad. Pero en el fondo, para ambos escenarios, el seguimiento con DD da mucha información adicional relevante (210).

El **espesor de Breslow medio** de los MM de CLP en seguimiento (Breslow medio (DS), 0.21 mm (0.27) en seguimiento sin DD; 0.41 mm (1.02) en mapeo parcial; 0.17 mm (0.29) en mapeo completo) fue claramente inferior al Breslow de los MM en primera consulta en los que la CLP todavía no puede influir en un diagnóstico más precoz de forma alguna (0.71 mm (1.39)) ( $p < 0.0001$ ). La misma tendencia se observó al considerar sólo los melanomas invasores ( $p = 0.0001$ ), donde el seguimiento generó un espesor de Breslow menor de 1 milímetro en todos los casos (0.44 mm (0.24) en seguimiento sin DD; 0.84 mm (1.34) mapeo parcial; 0.50 mm (0.29) en mapeo completo) frente a la primera visita, donde el Breslow medio rebasó ya el milímetro (1.18 mm (1.64)). Hallazgos muy similares se han encontrado en una serie recientemente publicada, en la cual el Breslow medio de los MM invasores en primera visita (1.1 +/- 1.03 mm) fue claramente superior al de los MM invasores en seguimiento (0.44 +/- 0.2 mm)(382). En cuanto al **tamaño**, se ha podido comprobar también la reducción marcada de diámetro máximo medio

entre los melanomas de primera visita y los de seguimiento, fundamentalmente en la modalidad de mapeo completo (6.01 mm de reducción media) ( $p < 0.0001$ ).

Una serie emblemática publicada al respecto proviene del grupo de Puig S y Malvehy J(221)(363). A lo largo de 10 años en una unidad de alto riesgo (1999-2008) realizan un seguimiento de 11396 lesiones correspondientes a 618 individuos con una edad media más joven que la nuestra (37 años  $\pm$  13.3) en el momento de la inclusión en el programa y una mediana de seguimiento de 96 meses (13-120 meses). Extirparon un total de 98 MM (8.5% del total de lesiones extirpadas), 60 de los cuales (61%) se habían identificado mediante DD. El Breslow medio de los MM invasores ( $n=45$ ) fue 0.54 mm; casi el 90% eran MES. No se requirió BGC en ninguno de los melanomas diagnosticados durante el seguimiento.

Salerni G et al (380) analizaron retrospectivamente la procedencia de 99 MM en 89 pacientes con una edad media de 51 años. Para ello dividieron a los pacientes en tres grupos: grupo 1, en el que el melanoma era la razón por la que el paciente consultaba (35 pacientes); grupo 2, en el que el melanoma se descubrió durante un control rutinario de nevus (52 pacientes); grupo 3, en el que el melanoma se descubrió por cambios en dermatoscopia digital (12 pacientes). Reportan conclusiones muy interesantes. De forma análoga a nuestro estudio, el grupo 3 fue realmente el menos numeroso, con sólo 12 pacientes, con lo cual no impresionaba tampoco que estuviera contribuyendo en exceso al sobrediagnóstico. Sólo un 50% de los MM de este grupo medía más de 6 mm (frente a un 97% y más del 70% de los MM de los grupos 1 y 2) y exclusivamente un 16.7% eran clasificados correctamente como MM, poniendo de manifiesto la dificultad diagnóstica que estas lesiones suponían, y de forma paralela, el papel fundamental del médico en su diagnóstico. El Breslow medio de los MM invasores de este grupo, 0.52 mm, fue considerablemente inferior a los MM detectados por los propios pacientes, que sin duda se presentaron más evolucionados (1.43 mm), y también inferior

respecto a los detectados en un seguimiento rutinario de nevus (0.77 mm). Así, el seguimiento más especializado con DD en el contexto de individuos de alto riesgo detecta melanomas “discretos”, más finos y de menor tamaño, que no son a menudo motivo de sospecha para los propios pacientes ni incluso para los propios médicos(383). De hecho, el mismo autor publicó otro estudio en 2011 en el que objetivó que los MM en seguimiento en una CLP eran considerablemente más finos que aquellos remitidos de otros ámbitos para valoración (Breslow medio MM invasores (rango), 0.55 mm (0.25-0.90) vs 1.72 mm (0.25-13)), y más frecuentemente diagnosticados inicialmente como lesiones benignas (36% vs 6,6%) (383). De hecho, en nuestro estudio pudimos observar que el diagnóstico clínico de sospecha en un 33-41% de los MM en seguimiento fue el de lesión melanocítica benigna, frente al 14.5% de los extirpados en primera consulta.

También Haenssle et al(347) publicaron un estudio interesante sobre 212 pacientes (114 hombres; edad media 40 años) monitorizados durante una mediana de seguimiento de 18 meses, y aproximadamente 3000 lesiones seguidas mediante DD. Identificaron 34 melanomas, 17 de los cuales fueron en seguimiento, 15 de ellos por cambios en la DD y 1 por crecimiento objetivado en fotos panorámicas. Ninguno de los MM diagnosticados mediante DD fue percibido por el paciente. De nuevo, el Breslow medio de los MM invasores en primera visita fue superior al de los MM en seguimiento (0.55 mm vs 0.35 mm).

Llama la atención que en nuestro trabajo el **Breslow medio** de mapeo completo, la modalidad de seguimiento más específica, fuera similar al de seguimiento sin DD. Esto debería confirmarse con más casos, lo cual no resulta fácil ya que nosotros apenas trabajamos ya sin DD en los seguimientos de CLP, aunque el mapeo sea sólo parcial. No obstante, admite una lectura especulativa interesante; sin DD es más fácil que detectemos melanomas cuando son algo más grandes de tamaño y con DD cuando son algo más pequeños. Así, si nuestros melanomas surgidos



de seguimiento con DD son algo más pequeños de media que sin DD, pero de espesor similar, es posible que con DD estemos detectando algunos melanomas potencialmente más agresivos que los que detectamos sin DD. De todas formas, el Breslow es tan fino en todos los grupos de seguimiento que el pronóstico es universalmente excelente, ayudado por la actitud proactiva con la que trabajamos y que nos permite diagnosticar MM potencialmente agresivos durante el seguimiento con DD antes de que esa agresividad se exprese. Si el funcionamiento de la CLP se relajase es posible que aparecieran MM agresivos entre los derivados de seguimiento en CLP, aunque su número no fuera alto.

También es llamativo que el **Breslow medio** del seguimiento sin DD fuera inferior al del seguimiento mediante mapeo parcial ( $p < 0.0001$ ). Este hallazgo pone de manifiesto que la primera opción es mejor que un mapeo parcial con DD donde amplias zonas quedaran sin fotografías panorámicas. Trabajos previos apuntan en esta línea(363)(221). De los 98 MM diagnosticados en una CLP, casi el 40% de los MM correspondían a lesiones que no estaban monitorizadas con dermatoscopia, bien porque eran nuevas o no consideradas tributarias de DD, pero en las que la FCT permitió su diagnóstico. Los melanomas detectados por cambios dermatoscópicos (microscópicos) fueron muy similares en términos histológicos y dermatoscópicos a los detectados con FCT.

Un objetivo a alcanzar en el seguimiento de pacientes de una CLP es que ningún melanoma invasor supere 1 mm de Breslow y que ninguno sea nodular. Otro objetivo deseable en la lucha contra el MM sería diagnosticar MM antes de que se convirtieran en invasores, pues recordamos que un 6% de MM finos invasores ya son letales en series muy amplias(308). A este respecto, es importante señalar que la vasta mayoría de melanomas diagnosticados en seguimiento en nuestro estudio fueron intraepidérmicos o MM finos ( $<1$  mm) (96-98%). El MiS resultó el tipo histológico más frecuente en mapeo completo (51.72%) y mapeo parcial

(38.78%), aunque en este último grupo prácticamente en la misma proporción que el MES (36.73%). Los MM de **Breslow >1 mm** (estadio T2-4) tuvieron cierta representación en primera consulta a CLP (32 casos), pero se volvieron totalmente anecdóticos en cualquier forma de seguimiento en CLP (4 casos en conjunto). En la misma línea, en primera visita se extirparon 7 **melanomas nodulares**, frente a sólo 2 casos en seguimiento, ambos en pacientes controlados mediante mapeo parcial.

Otras series publicadas sobre unidades especializadas de lesiones pigmentadas obtienen también muy buenos resultados, señalando que, si el seguimiento se adecúa al protocolo previsto, el riesgo de hacer un melanoma problemático se ve drásticamente reducido y el coste que suele llevar asociado, también. En algunos estudios, la cifra de MiS diagnosticados en seguimiento con DD alcanza cifras próximas al 55-60%(210)(221)(307)(347)(363)(380). Kovalyshin et al(378) reporta en sus pacientes en seguimiento mayor porcentaje de melanomas in situ y melanomas invasores finos, con un 89.9% presentando al diagnóstico un Breslow < 0.76 mm; sólo el 6.1% de los melanomas tuvo un Breslow entre 0.76-1.5 mm y hasta el 4% alcanzó un espesor superior a 1.5 mm, aunque los dos casos correspondían a pacientes que no habían acudido para seguimiento en 24 y 36 meses. Respecto a los MN, hay series en las que sólo aparecen en primera consulta, siendo inexistentes a lo largo del seguimiento(383)(363). En otra serie prospectiva australiana(377), el 93% de los MM tuvieron un Breslow <1 mm. El 38% se diagnosticó con FCT (12-24 imágenes corporales) y el 39% con DD. Los 5 MM con un Breslow >1 mm fueron amelanóticos y/o de tipo desmoplásico o MES con componente nodular, remarcando la necesidad de estar siempre atentos (“hipervigilancia”) para no perder melanomas peculiares gruesos difíciles de diagnosticar. Con estos datos en la mano parece razonable potenciar e invertir recursos en las unidades especializadas de lesiones pigmentadas.

Los MM no advertidos por el paciente diagnosticados en mapeo completo se asociaron más frecuentemente a la localización en miembros inferiores y cuero cabelludo, mientras que los MM de primera consulta y mapeo parcial se localizaron preferentemente en espalda. Probablemente esto se explique porque el mapeo completo garantiza observar con detenimiento todas las localizaciones, incluidas zonas como las extremidades inferiores o cuero cabelludo que en mapeos parciales pueden estar menos fotografiadas, y con ello, ser peor diagnosticados los MM que aquí se desarrollen. En muchas ocasiones el retraso no será clínicamente relevante (MiS o MES de crecimiento inicial lento), pero en algún caso podría dar lugar a posibles melanomas gruesos y/o nodulares.

Nuestros resultados sugieren que en condiciones reales de uso y en una CLP con personal bien formado y entrenado la vigilancia con DD no se ha asociado a la aparición de tumores gruesos donde se pudiera asumir que el seguimiento con DD ha generado un retraso diagnóstico problemático para el paciente. En un contexto de recursos limitados el protocolo de seguimiento podría ajustarse o flexibilizarse en función de la edad. Dado que en edades medias/avanzadas tanto el riesgo de formas agresivas de MM como la dificultad para vigilarse es mayor, podríamos plantear acortar el tiempo entre una revisión y otra. Por el contrario, las revisiones en pacientes más jóvenes podrían distanciarse, al estar éstos en mejor disposición de vigilarse y tener menor riesgo de lesiones que pueden amenazar su vida.

### **5.6.6 Aspectos prácticos sobre el seguimiento con Dermatoscopia Digital**

#### **5.6.6.1 ¿Cuántas lesiones se deben monitorizar por paciente en el seguimiento con Dermatoscopia Digital?**

Hoy por hoy, sigue sin estar estandarizado cuántas lesiones deben ser monitorizadas o grabadas por paciente. Realmente, existe mucha variabilidad al respecto y los diseños de los diferentes trabajos y la forma de trabajar en diferentes CLP no

son directamente comparables. Se ha estimado que el NNM (número de lesiones a monitorizar para encontrar un melanoma) oscila entre 31 y 1008 (media, 348) (269). En una encuesta realizada a miembros de la Sociedad de Dermatoscopia Internacional, el 40.2% de los dermatólogos grababan de 1 a 10 lesiones por paciente y el 52.5% grababan más de 10 lesiones(258). En otra encuesta publicada recientemente en la revista americana de dermatología (384) sólo el 13.3% de los que utilizaban DD grababan todas las imágenes de un paciente, mientras que el 86.7% restante seleccionaba las imágenes, con casi el 60% de los encuestados reflejando que tomaban menos de 10 imágenes por paciente.

Tradicionalmente los mapeos completos en nuestra unidad han incluido aproximadamente en torno a 60 lesiones por paciente en mapeo completo. Esta cifra es superior a lo evidenciado en trabajos recientes publicados, aunque es importante reseñar la gran variabilidad existente al respecto. Muchos grupos se asimilarían más a nuestros mapeos parciales que a los totales. Salerni et al(269) encuentran una media de 12 lesiones monitorizadas por paciente en el metaanálisis que publican con el fin de estudiar el impacto del seguimiento con DD en el manejo de individuos con alto riesgo de melanoma. En una CLP nacional (Hospital Clinic, Barcelona) la media de lesiones grabadas por paciente es de 18.44(221)(363). El último trabajo publicado al respecto en 2017, con un planteamiento de trabajo bastante similar al nuestro en la CLP con DD, reporta una cifra bastante inferior, 7 lesiones por paciente(382).

Está claro que la mejor opción para los pacientes de mayor riesgo y/o más difícil vigilancia es el seguimiento con DD mediante mapeo completo, monitorizando un número elevado de lesiones por paciente como hemos visto. Sin embargo, la gran desventaja es el tiempo que consume el realizar una exploración así, el cual suele oscilar entre 45-60 minutos; incluso tenemos en seguimiento pacientes extremadamente complejos que consumen tiempos superiores. Ello hace que no sea

universalizable, ni siquiera entre pacientes de riesgo de MM, pues si todos nuestros pacientes fueran seguidos bajo esta modalidad exclusivamente, tenderíamos al colapso y a una gran sobrecarga asistencial, dejando sin valorar en consulta a una cantidad ingente de pacientes.

Nuestra forma actual de trabajar es realizar una sola exploración de este tipo al día (pacientes muy complejos), estando la mayoría de pacientes seguidos mediante fotos corporales panorámicas o mapeos parciales en los que se archiva un menor número de lesiones (habitualmente 10-20 lesiones por paciente). Asumimos que el tomar menos imágenes de dermatoscopia implica mayor riesgo de que algún lunar ya pueda estar cambiando sin ser muy obvio en la panorámica y se retrase algo el diagnóstico, pero en todo caso la eficacia de estos mapeos parciales o del seguimiento con fotos panorámicas es muy buena, y la trascendencia en términos de aparición de MM gruesos y potencialmente letales es muy baja. En todo caso, tenemos claro que el realizar sólo DD a un grupo concreto de lesiones no debe nunca sustituir a una exploración física completa con ayuda de la dermatoscopia manual, ya que más de un 30-40% de los melanomas en pacientes de riesgo tienen lugar en lesiones no monitorizadas(363)(221).

#### 5.6.6.2 ¿Cada cuánto tiempo es recomendable explorar a estos pacientes?

Nos parecen claros los beneficios de combinar el seguimiento a corto y largo plazo(177)(258)(385). Así hemos actuado durante algo más de 10 años de experiencia con DD objetivando muy buenos resultados, con la gran mayoría de MM diagnosticados finos y de pequeño tamaño en cualquiera de las modalidades de seguimiento.

La combinación de revisiones a corto y largo plazo (3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente) resulta un enfoque adecuado para detectar cambios incipientes en lesiones inestables sin perder de vista a melanomas indolentes de lento crecimiento en

los que los cambios sutiles pueden tardar tiempo en aparecer (slow-growing melanomas) (177)(208)(306)(307)(370)(382)(386). En un estudio publicado este mismo año, el Breslow medio de los melanomas detectados en la primera visita (33.3%) fue superior al de los diagnosticados tanto en seguimiento a corto plazo (25.6%) como a largo plazo (41.1%) ( $p = 0.038$  y  $p = 0.055$ , respectivamente)(382).

Menzies SW(177) refiere que las lesiones a vigilar en corto plazo de tiempo son aquellas que: a) Sean moderadamente atípicas (pero siempre planas) sin percepción de cambios por el paciente b) Demuestren ligera atipia clínica pero con historia de cambio. Ambas son muy frecuentes en nuestro día a día en una CLP, y cuando comprobamos dicha estabilidad a corto plazo pasamos a seguimientos más espaciados, normalmente de carácter anual(364). Nunca se deben dejar en seguimiento lesiones palpables dudosas o con datos dermatoscópicos manifiestos de inestabilidad (patrón en estallido de estrellas, globular prominente), porque podemos estar dejando y retrasando el diagnóstico de un melanoma potencialmente invasor. Existen varias reglas nemotécnicas útiles para reconocer lesiones potencialmente peligrosas, como la regla EFG (elevada, firme, en crecimiento (“growth”) en el último mes)(258) y la regla de las 3 “S” (sonrosada, sobreelevada, spitzoide)(328).

Está sujeto a debate la duración del seguimiento con DD o la posibilidad de excluir a un individuo tras un periodo en el que no se le haya realizado ninguna escisión. Como los melanomas pueden aparecer en cualquier momento la DD debe ser mantenida en el tiempo en individuos de alto riesgo(221).

#### 5.6.6.3 Un punto débil: la adherencia al seguimiento

Resulta fundamental que los pacientes sean cumplidores, porque si no, la eficacia puede verse gravemente comprometida (258). Kittler H(346) va más allá, y sostiene incluso que, independientemente de las habilidades del dermatólogo, si un

paciente no va a estar disponible para realizar el seguimiento la utilidad de la monitorización seriada será sin duda peor que la utilidad de la decisión tomada sobre una lesión cuando se sabe que no va a haber posibilidad de realizar seguimiento. De hecho, algunos melanomas gruesos detectados en seguimiento en nuestra serie han tenido lugar en pacientes que han acudido a consulta incluso años después del tiempo pautado para revisión(387).

Este riesgo es más patente si los dermatólogos que trabajamos en estas unidades tuviéramos una ratio benignidad/malignidad baja (con pérdida de sensibilidad y aumento de especificidad), ocasionada entre otros factores porque el saber que hay facilidad de un seguimiento puede elevar nuestro umbral de extirpación en el momento de la primera evaluación, dejando para más tarde lunares que de otra forma extirparíamos en la primera visita, y por tanto, quedándose sin diagnosticar pacientes que no acuden a seguimiento(196)(346). El equilibrio entre sensibilidad y especificidad y trabajar con un cociente de lesiones benignas / malignas “razonable” es un reto para cualquier CLP, pero todavía no hay consenso en cómo resolverlo.

La adherencia al seguimiento es muy variada según la bibliografía que hemos tenido oportunidad de revisar(387)(388)(389). Gadens GA et al(387) reporta una adherencia muy baja, de tan sólo el 25%. Sin embargo, hay estudios más recientes con datos más alentadores, que encuentran una tasa de adherencia global en una CLP del 87.5%, con el 63.3% de los pacientes volviendo en el intervalo recomendado (con una variación de un mes)(390). La edad joven es un factor que influencia la adherencia negativamente, probablemente porque no hay tanta preocupación por la enfermedad como a edades más avanzadas. Sin embargo, los antecedentes personales de melanoma y/o nevos atípicos, así como un número elevado de nevos monitorizados la influyen positivamente (388)(390). Aunque nuestro estudio no está específicamente diseñado para ello nuestra percepción es

que el cumplimiento de los pacientes en centros académicos y públicos como los nuestros, es bastante elevado.

El efecto Hawthorne, el cual explica cómo los sujetos de un experimento muestran una modificación en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados, se ha aplicado a este tipo de consulta para fomentar la adherencia del paciente. Así, al menos una primera revisión cercana en el tiempo (3 meses) puede mejorar el cumplimiento pues el paciente, al sentirse bien atendido por su proceso médico, deposita su confianza en el médico y acude nuevamente a consulta(382)(385)(391). Sin embargo, este enfoque consume tiempo y puede no estar al alcance de centros con alta carga asistencial. Por otro lado, al ser una técnica transparente, los pacientes ven y entienden por qué se toman ciertas decisiones, lo que favorece la adherencia.

#### 5.6.6.4 ¿Son costo efectivas las unidades especializadas de lesiones pigmentadas?

Existe controversia en torno al coste-efectividad de las unidades especializadas de melanoma que utilizan dermatoscopia digital (350).

El hecho de que el cribado poblacional de MM no reduzca la mortalidad por MM en el conjunto de la población no implica que la actividad en una CLP no esté reduciendo la mortalidad en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo que son vigilados en la CLP. Y dado el coste actual del tratamiento del MM diseminado bastaría con que a algún paciente aislado se le eviten las metástasis cada año para haber amortizado el coste de la CLP en ese año; fácilmente el tratamiento puede superar los 300.000 euros en un paciente que acabe precisando inhibidores de BRAF-MEK y/o inmunoterapia (aunque de momento la entrada en ensayos clínicos reduzca costes para el sistema sanitario).



El diagnóstico precoz del MM puede tener también otros beneficios reduciendo maniobras diagnósticas, morbilidad y costes de tratamiento incluso entre pacientes no destinados a presentar diseminación sistémica y a fallecer por su melanoma. Por ejemplo, sólo en el 25% de pacientes con indicación de BGC ésta será positiva(392), pero cuantos más pacientes haya con espesor de Breslow mayor de 1 mm inevitablemente se generarán más BGC, aunque la mayoría de estas BGC se hagan a pacientes que ni tienen micrometástasis en el ganglio centinela ni fallecerán por ese MM. Así, adelantar ligeramente su diagnóstico no habrá salvado su vida, pero ahorraría muchas BGC, morbilidad y costes. En nuestra serie, sólo 4 pacientes en seguimiento en CLP tuvieron un melanoma de Breslow >1 mm.

En este sentido, muy recientemente el grupo de Scott Menzies(393) ha publicado un análisis de coste-efectividad de una CLP no muy diferente a la nuestra y encuentran que sí es coste-efectiva al reducir el número de extirpaciones innecesarias de bastantes lesiones benignas y los gastos en tratamiento de MM al ser diagnosticado antes y producir una ganancia en años de vida ajustados en función de la calidad (QALYs). En otro estudio a nivel europeo, Tromme et al(394) encuentran que incluso se reducen costes cuando se monitorizan pocas lesiones, ya que estiman un gasto de 1613 euros en el grupo de pacientes sin acceso a DD (en el que extirparía lesiones sospechosas) vs 1052 euros en el grupo de pacientes con acceso a DD (que podría elegir entre escisión inmediata o seguimiento a corto plazo y valorar extirpación en ese momento). En cualquier caso, para poder evaluar bien el coste-efectividad de nuestra Unidad nos faltaría por estudiar el dato de lesiones extirpadas por paciente atendido y/o en seguimiento en ámbito CLP y no-CLP en ambos hospitales, lo que podría ser objeto de estudio en el futuro.



## **6. CONCLUSIONES**



- 1.- En el área de influencia del Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Infanta Sofía el número de melanomas extirpados ha ido aumentando a lo largo de los 25 años analizados, aunque más llamativa y rápidamente en los últimos 10 años. Sin embargo, en todos los ámbitos se ha ido reduciendo el espesor y tamaño al diagnóstico.
- 2.- El aumento de nuestros casos de melanoma se ha producido a expensas fundamentalmente del melanoma in situ y léntigo maligno, aunque también han aumentado en número absoluto los melanomas gruesos y de tipo nodular.
- 3.- Queda un sector de la población susceptible de mejora, los pacientes mayores de 60 años, pues tienen mayor riesgo de que los melanomas se detecten y extirpen cuando son gruesos y de gran tamaño. En este grupo de edad, la proporción de melanomas en estadio T4 y de los tipos histológicos léntigo maligno melanoma, melanoma nodular y melanoma lentiginoso acral fue superior al de los otros grupos de edad.
- 4.- Los melanomas que se diagnosticaron en el ámbito no dermatológico son más gruesos y de mayor tamaño que los que se detectan en dermatología. Sin embargo, también llegaron a los dermatólogos generales un 17% de melanomas con un grosor  $> 2$  mm y un 10% de melanomas nodulares sin ser sospechados previamente.
- 5.- Casi un tercio de los melanomas de nuestro estudio se extirparon sin sospecha de serlo, encontrándose dos perfiles bien diferenciados. Por un lado, melanomas de pequeño tamaño que se extirparon sospechando en más de la mitad de los casos una lesión melanocítica benigna (nevus melanocíticos con atipia elevada y/o ganancia de atipia) y que resultaron ser más frecuentemente melanomas in situ. Este perfil de melanoma sin sospecha se asoció más a la CLP (Consulta de Lesiones Pigmentadas). Por otro lado, melanomas gruesos con Breslow  $> 2$  mm y frecuentemente de tipo nodular, en los que el diagnóstico clínico

de presunción en un 35% de los casos fue el de lesión no melanocítica o tumoración. Este tipo de melanomas no sospechados fue más frecuente entre los médicos no dermatólogos.

- 6.- La cifra absoluta de melanomas gruesos extirpados sin sospecha no disminuyó en el tiempo por lo que sigue siendo un problema grave a día de hoy con necesidad de vías de mejora que incrementen la capacidad diagnóstica de los médicos implicados para poder detectarlos cuanto antes.
- 7.- El seguimiento en una CLP apunta a un claro beneficio en el manejo de las lesiones pigmentadas, al demostrar la capacidad de diagnosticar melanomas mucho más finos y pequeños que en los otros niveles asistenciales y que en la propia CLP en primera consulta. La gran mayoría de los MM detectados en seguimiento en CLP fueron intraepidérmicos o melanomas finos invasores, resultando anecdóticos los tumores con Breslow  $>1$  mm. El melanoma in situ resultó el tipo histológico más frecuente en el seguimiento con dermatoscopia digital (DD), tanto en mapeo parcial como en mapeo completo.
- 8.- La CLP diagnosticó 151 melanomas que habían pasado desapercibidos en una visita previa reciente a otros ámbitos. Estos tumores tuvieron menor espesor y tamaño que los melanomas del periodo con el que se compararon (1995-2014). Además, la precisión diagnóstica fue elevada, pues el 85% de los casos fueron sospechados como melanoma.
- 9.- A lo largo de 15 años (2000-2014) utilizando controles fotográficos convencionales o con DD se diagnosticaron 138 MM en pacientes remitidos a la CLP para valoración y seguimiento de sus nevos melanocíticos. El hecho de que fueran más finos y pequeños que el resto de melanomas con el que se compararon habla a favor de la calidad asistencial con la que se valora a estos pacientes de más riesgo y difícil control.

- 10.-** La CLP detectó un 56% de melanomas que no habían sido advertidos por el paciente, más finos y pequeños que los que sí habían sido percibidos por el paciente. Entre los melanomas no advertidos diagnosticados en seguimiento por cambios microscópicos ningún caso superó 1 mm de espesor, revelando la capacidad de CLP para detectar tumores incipientes antes de que el paciente consultara por ellos. Tampoco hubo ningún melanoma nodular entre las lesiones nuevas o inestables una vez el paciente ya estaba en seguimiento en CLP, demostrando la incuestionable mejora que ha supuesto la introducción de la CLP en el manejo de los pacientes de riesgo.
- 11.-** Según los resultados presentados, la mejor opción de monitorización de los nevos melanocíticos cuando sea posible para los pacientes de mayor riesgo y/o más difícil vigilancia es la DD en la modalidad de mapeo completo. Sin embargo, dado el tiempo que consume somos conscientes de que no es universalizable, ni siquiera entre pacientes de riesgo. Cuando el seguimiento con DD no sea posible, el seguimiento con fotos convencionales panorámicas y apoyo de la dermatoscopia manual permite focalizar nuestra atención sobre lesiones nuevas o inestables y ofrece resultados también satisfactorios.





## **7. ANEXO I (TABLAS)**



**Tabla 4.1. Características globales de la muestra en conjunto y comparación por sexos (n=1526)**

	CONJUNTO MUESTRA	HOMBRES	MUJERES	SIGNIF. ESTAD.
<b>Número MM (Nº pacientes)</b>	1526 (1458)	747 (701)	779 (757)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	59.02 años (17.35)	59.17 (17.13)	58.88 (17.56)	NS
<b>BRESLOW MEDIO mm (DS) Mediana (rango)</b>	<b>1.59</b> (3.14) 0.50 (0-30)	<b>1.69</b> (3.12) 0.55 (0-30)	<b>1.50</b> (3.16) 0.49 (0-26)	p = 0.07
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES mm (DS) Mediana (Rango)</b>	<b>2.28</b> (3.54) 0.86 (0.01-30)	<b>2.37</b> (3.47) 0.90 (0.01-30)	<b>2.19</b> (3.61) 0.80 (0.09-26)	p = 0.09
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	451 (30.11%) <b>596 (39.79%)</b> 177 (11.82%) 105 (7.01%) 169 (11.28%)	211 (28.86%) <b>284 (38.85%)</b> 91 (12.45%) 52 (7.11%) 93 (12.72%)	240 (31.29%) <b>312 (40.68%)</b> 86 (11.21%) 53 (6.91%) 76 (9.91%)	NS
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>451 (30.21%)</b> 366 (24.51%) 369 (24.72%) 225 (15.07%) 82 (5.49%)	<b>211 (28.98%)</b> 171 (23.49%) 193 (26.37%) 113 (15.52%) 41 (5.63%)	<b>240 (31.37%)</b> 195 (25.49%) 177 (23.14%) 112 (14.64%) 41 (5.36%)	NS
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS) Mediana (Rango)</b>	<b>14.31</b> (10.63) 12 (2-100)	<b>14.51</b> (10.18) 12 (2-80)	<b>14.12</b> (11.05) 11 (2-100)	p = 0.07
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	78 (5.30%) 477 (32.38%) <b>594 (40.33%)</b> 324 (22.00%)	42 (5.85%) 220 (30.64%) <b>286 (39.83%)</b> 170 (23.68%)	36 (4.77%) 257 (34.04%) <b>308 (40.79%)</b> 154 (20.40%)	NS

<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Cara y cuello	264 (17.79%)	121 (16.58%)	143 (18.97%)	p < 0.0001
Cuero cabelludo	64 (4.31%)	51 (6.99%)	13 (1.72%)	
Tronco A-L	157 (10.58%)	92 (12.61%)	65 (8.62%)	
Tronco posterior	<b>442 (29.78%)</b>	<b>275 (37.67%)</b>	167 (22.15%)	
MMSS	179 (12.06%)	81 (11.10%)	98 (13.00%)	
MMII	283 (19.07%)	70 (9.59%)	<b>213 (28.25%)</b>	
Acral mano	16 (1.08%)	5 (0.68%)	11 (1.46%)	
Acral pie	79 (5.32%)	35 (4.79%)	44 (5.84%)	
<b>TIPO AP</b>				
LM	142 (9.32%)	74 (9.92%)	68 (8.74%)	NS
MM in situ	296 (19.42%)	133 (17.83%)	163 (20.95%)	
LM-MM	89 (5.84%)	41 (5.50%)	48 (6.17%)	
MES	<b>657 (43.11%)</b>	<b>333 (44.64%)</b>	<b>324 (41.65%)</b>	
MM sobre NCg	60 (3.94%)	27 (3.62%)	33 (4.24%)	
MLA	89 (5.84%)	37 (4.96%)	52 (6.68%)	
MN	148 (9.71%)	79 (10.59%)	69 (8.87%)	
Otros	43 (2.82%)	22 (2.95%)	21 (2.70%)	

**Tabla 4.2. Características según los intervalos de edad (n=1526)**

	<40 AÑOS	40-60 AÑOS	>60 AÑOS	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	243 (15.92%)	500 (32.77%)	783 (51.31%)	
<b>SEXO</b>				
Hombres	117 (48.15%)	233 (46.6%)	397 (50.70%)	NS
Mujeres	125 (51.44%)	267 (53.4%)	386 (49.30%)	
<b>BRESLOW MEDIO</b>				
mm (DS)	<b>0.99</b> (1.67)	<b>1.25</b> (2.59)	<b>2</b> (3.71)	NS
Mediana (rango)	0.52 (0-10.55)	0.50 (0-25)	0.53 (0-30)	
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b>				
mm (DS)	<b>1.31</b> (1.81)	<b>1.71</b> (2.90)	<b>3.04</b> (4.21)	p < 0.0001
Mediana (Rango)	0.64 (0.05-10.55)	0.72 (0.10-25)	1.17 (0.01-30)	
<b>BRESLOW (mm)</b>				
0	58 (24.07%)	133 (26.98%)	<b>260 (34.03%)</b>	p < 0.0001
0.01-1	<b>130 (53.94%)</b>	<b>232 (47.06%)</b>	234 (30.63%)	
1.01-2	27 (11.20%)	59 (11.97%)	91 (11.91%)	
2.01-4	14 (5.81%)	38 (7.71%)	53 (6.94%)	
>4	12 (4.98%)	31 (6.29%)	126 (16.49%)	
<b>CLARK</b>				
I	58 (24.17%)	133 (27.03%)	<b>260 (34.17%)</b>	p < 0.0001
II	<b>82 (34.17%)</b>	<b>145 (29.47%)</b>	139 (18.27%)	
III	76 (31.67%)	131 (26.63%)	162 (21.29%)	
IV	19 (7.92%)	70 (14.23%)	136 (17.87%)	
V	5 (2.08%)	13 (2.64%)	64 (8.41%)	
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b>	<b>9.64</b> (6.65)	<b>12.57</b> (8.71)	<b>16.93</b> (11.98)	p < 0.0001
Mediana (Rango)	8 (2-70)	10 (2-60)	14 (2-100)	
<b>TAMAÑO (mm)</b>				
≤ 5	24 (10.13%)	32 (6.56%)	22 (2.94%)	p < 0.0001
5.01-10	<b>125 (52.74%)</b>	181 (37.09%)	171 (22.86%)	
10.01-20	71 (29.96%)	<b>193 (39.55%)</b>	<b>330 (44.12%)</b>	
>20	17 (7.17%)	82 (16.80%)	225 (30.08%)	

<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Cara y cuello	14 (5.98%)	41 (8.40%)	<b>209 (27.43%)</b>	p < 0.0001
Cuero cabelludo	9 (3.85%)	13 (2.66%)	42 (5.51%)	
Tronco A-L	32 (13.68%)	66 (13.52%)	59 (7.74%)	
Tronco posterior	<b>84 (35.90%)</b>	<b>177 (36.27%)</b>	181 (10.63%)	
MMSS	30 (12.82%)	68 (13.93%)	81 (10.63%)	
MMII	58 (24.79%)	101 (20.70%)	124 (16.27%)	
Acral mano	2 (0.85%)	4 (0.82%)	10 (1.31%)	
Acral pie	5 (2.14%)	18 (3.69%)	56 (7.35%)	
<b>TIPO AP</b>				
LM	6 (2.47%)	16 (3.21%)	120 (15.35%)	p < 0.0001
MM in situ	51 (20.99%)	113 (22.65%)	132 (16.88%)	
LM-MM	2 (0.82%)	10 (2%)	77 (9.85%)	
MES	<b>140 (57.61%)</b>	<b>265 (53.11%)</b>	<b>252 (32.23%)</b>	
MM sobre NCg	16 (6.58%)	24 (4.81%)	20 (2.56%)	
MLA	2 (0.82%)	20 (4.01%)	67 (8.57%)	
MN	16 (6.58%)	38 (7.62%)	94 (12.02%)	
Otros	10 (4.12%)	13 (2.61%)	20 (2.56%)	

**Tabla 4.3. Características según los distintos periodos (n=1526)**

	PERIODO 1 (1990-94)	PERIODO 2 (1995-99)	PERIODO 3 (2000-04)	PERIODO 4 (2005-09)	PERIODO 5 (2010-2014)	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	124 (8.13%)	185 (12.12%)	206 (13.50%)	403 (26.41%)	608 (39.84%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	57.84 (16.84)	56.78 (18.84)	56.21 (19.03)	58.28 (17.24)	61.39 (16.18)	p = 0.001
<b>SEXO</b>						p = 0.002
Hombres	61 (49.19%)	65 (35.14%)	101 (49.03%)	206 (51.12%)	314 (51.64%)	
Mujeres	63 (50.81%)	120 (64.86%)	105 (50.97%)	197 (48.88%)	294 (48.36%)	
<b>BRESLOW MEDIO mm (DS)</b>	<b>3.25</b> (4.04)	<b>2.51</b> (4.10)	<b>2.27</b> (3.82)	<b>1.46</b> (3.03)	<b>0.88</b> (2.12)	p < 0.0001
Mediana (rango)	1.60 (0-26)	1.0 (0-25)	0.85 (0-30)	0.45 (0-26)	0.34 (0-15.62)	
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES mm (DS)</b>	<b>3.34</b> (4.06)	<b>2.77</b> (4.23)	<b>2.62</b> (3.99)	<b>2.23</b> (3.52)	<b>1.57</b> (2.49)	p < 0.0001
Mediana (Rango)	1.75 (0.01-26)	1.20 (0.12-25)	1.07 (0.15-30)	0.72 (0.05-26)	0.70 (0.10-15.62)	
<b>BRESLOW (mm)</b>						p < 0.0001
0	3 (2.80%)	17 (9.44%)	27 (13.17%)	139 (34.75%)	<b>265 (43.73%)</b>	
0.01-1	<b>41 (38.32%)</b>	<b>75 (41.67%)</b>	<b>87 (42.44%)</b>	<b>165 (41.25%)</b>	228 (37.62%)	
1.01-2	16 (14.95%)	36 (20.0%)	38 (18.54%)	26 (6.50%)	61 (10.07%)	
2.01-4	17 (15.89%)	23 (12.78%)	20 (9.76%)	25 (6.25%)	20 (3.30%)	
>4	30 (28.04%)	29 (16.11%)	33 (16.10%)	45 (11.25%)	32 (5.28%)	
<b>CLARK</b>						p < 0.0001
I	3 (2.80%)	17 (9.50%)	27 (13.30%)	<b>139 (34.75%)</b>	<b>265 (43.87%)</b>	
II	32 (29.91%)	46 (25.70%)	54 (26.60%)	107 (26.75%)	127 (21.03%)	
III	<b>33 (30.84%)</b>	<b>50 (27.93%)</b>	<b>60 (29.56%)</b>	91 (22.75%)	135 (22.35%)	
IV	30 (28.04%)	<b>50 (27.93%)</b>	46 (22.66%)	40 (10.0%)	59 (9.77%)	
V	9 (8.41%)	16 (8.94%)	16 (7.88%)	23 (5.75%)	18 (2.98%)	
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b>	<b>21.28</b> (13.09)	<b>16.94</b> (11.73)	<b>14.60</b> (11.52)	<b>13.81</b> (9.73)	<b>12.47</b> (9.32)	p < 0.0001
Mediana (Rango)	18 (4-80)	14 (4-70)	10 (2-80)	11 (3-80)	10 (2-100)	
<b>TAMAÑO (mm)</b>						p < 0.0001
≤ 5	1 (0.91%)	4 (2.19%)	16 (8.0%)	18 (4.60%)	39 (6.59%)	
5.01-10	10 (9.35%)	39 (21.31%)	57 (28.50%)	142 (36.32%)	229 (38.68%)	
10.01-20	47 (43.93%)	<b>76 (41.53%)</b>	<b>79 (39.50%)</b>	<b>156 (39.90%)</b>	<b>236 (39.86%)</b>	
>20	<b>49 (45.79%)</b>	64 (34.97%)	48 (24.0%)	75 (19.18%)	88 (14.86%)	

<b>LOCALIZACIÓN</b>						
Cara y cuello	18 (18.56%)	29 (16.29%)	23 (11.62%)	77 (19.11%)	117 (19.24%)	p = 0.01
Cuero cabelludo	5 (5.15%)	6 (3.37%)	6 (3.03%)	20 (4.96%)	27 (4.44%)	
Tronco A-L	7 (7.22%)	16 (8.99%)	22 (11.11%)	43 (10.67%)	69 (11.34%)	
Tronco posterior	<b>26 (26.80%)</b>	<b>46 (25.84%)</b>	<b>66 (33.33%)</b>	<b>127 (31.51%)</b>	<b>177 (29.11%)</b>	
MMSS	5 (5.15%)	19 (10.67%)	27 (13.64%)	50 (12.41%)	78 (12.83%)	
MMII	25 (25.77%)	41 (23.03%)	36 (18.18%)	63 (15.63%)	118 (19.41%)	
Acral mano	2 (2.06%)	5 (2.81%)	3 (1.52%)	4 (0.99%)	2 (0.33%)	
Acral pie	9 (9.28%)	16 (8.99%)	15 (7.58%)	19 (4.71%)	20 (3.29%)	
<b>TIPO AP</b>						p < 0.0001
LM	1 (0.81%)	7 (3.78%)	7 (3.40%)	54 (13.40%)	73 (12.05%)	
MM in situ	1 (0.81%)	9 (4.86%)	20 (9.71%)	80 (19.85%)	186 (30.69%)	
LM-MM	12 (9.68%)	18 (9.73%)	12 (5.83%)	19 (4.71%)	28 (4.62%)	
MES	<b>60 (48.39%)</b>	<b>88 (47.57%)</b>	<b>106 (51.46%)</b>	<b>172 (42.68%)</b>	<b>231 (38.12%)</b>	
MM sobre NCg	10 (8.06%)	12 (6.49%)	10 (4.85%)	9 (2.23%)	19 (3.14%)	
MLA	11 (8.87%)	21 (11.35%)	20 (9.71%)	20 (4.96%)	17 (2.81%)	
MN	21 (16.94%)	22 (11.89%)	20 (9.71%)	45 (11.17%)	40 (6.60%)	
Otros	8 (6.45%)	8 (4.32%)	11 (5.34%)	4 (0.99%)	12 (1.98%)	



**Tabla 4.4. Características según el ámbito de diagnóstico (n=1526)**

	<b>NO DERMATOL.</b>	<b>DERMATOL. GENERAL</b>	<b>CLP</b>	<b>SIGNIF. ESTAD.</b>
<b>NÚMERO MM</b>	384 (25.16%)	766 (50.20%)	376 (24.64%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	61.47 años (16.99)	59.97 años (17.23)	54.59 años (17.19)	p < 0.0001
<b>SEXO</b>				
Hombres	192 (50.00%)	346 (45.17%)	209 (55.59%)	p = 0.004
Mujeres	192 (50.00%)	420 (54.83%)	167 (44.41%)	
<b>PERIODOS</b>				
1990-94	48 (12.50%)	76 (9.92%)	0	p < 0.0001
1995-99	46 (11.98%)	120 (15.67%)	19 (5.05%)	
2000-04	38 (9.90%)	108 (14.10%)	60 (15.96%)	
2005-09	121 (31.51%)	188 (24.54%)	94 (25.00%)	
2010-14	<b>131 (34.11%)</b>	<b>274 (35.77%)</b>	<b>203 (53.99%)</b>	
<b>BRESLOW MEDIO</b>				
mm (DS)	<b>2.68</b> (4.09)	<b>1.57</b> (3.07)	<b>0.55</b> (1.19)	p < 0.0001
Mediana (rango)	0.95 (0-30)	0.55 (0-26)	0.27 (0-13)	
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b>				
mm (DS)	<b>3.17</b> (4.28)	<b>2.23</b> (3.46)	<b>1.00</b> (1.46)	p < 0.0001
Mediana (Rango)	1.31 (0.01-30)	0.88 (0.09-26)	0.52 (0.05-13)	
<b>BRESLOW (mm)</b>				
0	58 (15.51%)	223 (29.69%)	<b>170 (45.58%)</b>	p < 0.0001
0.01-1	<b>137 (36.63%)</b>	<b>297 (39.55%)</b>	162 (43.43%)	
1.01-2	54 (14.44%)	102 (13.58%)	21 (5.63%)	
2.01-4	43 (11.50%)	52 (6.92%)	10 (2.68%)	
>4	82 (21.93%)	77 (10.25%)	10 (2.68%)	
<b>CLARK</b>				
I	58 (15.55%)	<b>223 (29.81%)</b>	<b>170 (45.70%)</b>	p < 0.0001
II	88 (23.59%)	181 (24.20%)	97 (26.08%)	
III	<b>98 (26.27%)</b>	192 (25.67%)	79 (21.24%)	
IV	93 (24.93%)	112 (14.97%)	20 (5.38%)	
V	36 (9.65%)	40 (5.35%)	6 (1.61%)	

<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>17.43</b> (12.12) 14 (2-80)	<b>14.77</b> (10.10) 12 (2-80)	<b>10.21</b> (8.59) 8 (2-100)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	8 (2.13%) 78 (20.80%) <b>172 (45.87%)</b> 117 (31.20%)	19 (2.60%) 215 (29.41%) <b>325 (44.46%)</b> 172 (23.53%)	51 (13.90%) <b>184 (50.14%)</b> 97 (26.43%) 35 (9.54%)	p < 0.0001
<b>LOCALIZACIÓN</b> Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie	60 (16.26%) 14 (3.79%) 33 (8.94%) <b>105 (28.46%)</b> 54 (14.63%) 67 (18.16%) 5 (1.36%) 31 (8.40%)	141 (19.08%) 29 (3.92%) 76 (10.28%) <b>213 (28.82%)</b> 89 (12.04%) 144 (19.49%) 7 (0.95%) 40 (5.41%)	63 (16.76%) 21 (5.59%) 48 (12.77%) <b>124 (32.98%)</b> 36 (9.57%) 72 (19.15%) 4 (1.06%) 8 (2.13%)	p = 0.02
<b>TIPO AP</b> LM MM in situ LM-MM MES MM sobre NCg MLA MN Otros	21 (5.50%) 37 (9.69%) 20 (5.24%) <b>181 (47.38%)</b> 18 (4.71%) 33 (8.64%) 59 (15.45%) 13 (3.40%)	72 (9.40%) 144 (18.80%) 56 (7.31%) <b>312 (40.73%)</b> 35 (4.57%) 44 (5.74%) 80 (10.44%) 23 (3.00%)	49 (13.03%) 115 (30.59%) 13 (3.46%) <b>164 (43.62%)</b> 7 (1.86%) 12 (3.19%) 9 (2.39%) 7 (1.86%)	p < 0.0001

**Tabla 4.5. Comparación entre los melanomas extirpados sin / con sospecha (n=1526)**

	<b>MM EXTIRPADOS SIN SOSPECHA</b>	<b>MM EXTIRPADOS CON SOSPECHA</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>
<b>NÚMERO MM</b>	439 (28.77%)	1087 (71.23%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	56.89 años (17.73)	59.88 años (17.12)	p = 0.002
<b>SEXO</b>			NS
Hombres	215 (48.97%)	532 (48.94%)	
Mujeres	224 (51.03%)	555 (51.06%)	
<b>PERIODOS</b>			p = 0.009
1990-94	48 (10.93%)	76 (6.99%)	
1995-99	55 (12.53%)	130 (11.96%)	
2000-04	46 (10.48%)	160 (14.72%)	
2005-09	103 (23.46%)	300 (27.60%)	
2010-14	<b>187 (42.60%)</b>	<b>421 (38.73%)</b>	
<b>BRESLOW MEDIO mm (DS)</b>	<b>2.31 (4.09)</b>	<b>1.31 (2.61)</b>	p = 0.08
Mediana (rango)	0.55 (0-26)	0.50 (0-30)	
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES mm (DS)</b>	<b>3.42 (4.57)</b>	<b>1.85 (2.94)</b>	p < 0.0001
Mediana (Rango)	1.13 (0.01-26)	0.80 (0.09-30)	
<b>BRESLOW (mm)</b>			p < 0.0001
0	<b>138 (32.39%)</b>	313 (29.20%)	
0.01-1	<b>138 (32.39%)</b>	<b>458 (42.72%)</b>	
1.01-2	38 (8.92%)	139 (12.97%)	
2.01-4	28 (6.57%)	77 (7.18%)	
>4	84 (19.72%)	85 (7.93%)	
<b>CLARK</b>			p < 0.001
I	<b>138 (32.78%)</b>	<b>313 (29.20%)</b>	
II	89 (21.14%)	277 (25.84%)	
III	92 (21.85%)	277 (25.84%)	
IV	63 (14.96%)	162 (15.11%)	
V	39 (9.26%)	43 (4.01%)	
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b>	<b>12.29 (9.56)</b>	<b>15.10 (10.93)</b>	p < 0.0001
Mediana (Rango)	9 (2-60)	12 (2-100)	

<b>TAMAÑO (mm)</b>			
≤ 5	30 (7.23%)	48 (4.54%)	p < 0.0001
5.01-10	<b>187 (45.06%)</b>	290 (27.41%)	
10.01-20	128 (30.84%)	<b>466 (44.05%)</b>	
>20	70 (16.87%)	254 (24.01%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>			
Cara y cuello	61 (14.49%)	203 (19.10%)	p = 0.06
Cuero cabelludo	25 (5.94%)	39 (3.67%)	
Tronco A-L	49 (11.64%)	108 (10.16%)	
Tronco posterior	<b>112 (26.60%)</b>	<b>330 (31.04%)</b>	
MMSS	57 (13.54%)	122 (11.48%)	
MMII	86 (20.43%)	197 (18.53%)	
Acral mano	7 (1.66%)	9 (0.85%)	
Acral pie	24 (5.70%)	55 (5.17%)	
<b>TIPO AP</b>			
LM	13 (2.97%)	129 (11.88%)	p < 0.0001
MM in situ	123 (28.08%)	173 (15.93%)	
LM-MM	17 (3.88%)	72 (6.63%)	
MES	<b>154 (35.16%)</b>	<b>503 (46.32%)</b>	
MM sobre NCg	12 (2.74%)	48 (4.42%)	
MLA	21 (4.79%)	68 (6.26%)	
MN	73 (16.67%)	75 (6.91%)	
Otros	25 (5.71%)	18 (1.66%)	
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRPACIÓN</b>			
L. melanocítica benigna	<b>270 (61.50%)</b>	NO PROCEDE	
L. NO melanocítica maligna	58 (13.21%)		
L. NO melanocítica benigna	57 (12.98%)		
Tumoración	48 (10.93%)		
No disponible	6 (1.37%)		

**Tabla 4.6. Características de los melanomas extirpados sin sospecha en los distintos periodos (n=439)**

	PERIODO 1 (1990-94)	PERIODO 2 (1995-99)	PERIODO 3 (2000-04)	PERIODO 4 (2005-09)	PERIODO 5 (2010-2014)	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	48 (10.93%)	55 (12.53%)	46 (10.48%)	103 (23.46%)	187 (42.60%)	
<b>PROPORCIÓN SIN SOSPECHA DEL TOTAL</b>	48/124 (38.71%)	55/185 (29.73%)	46/206 (22.33%)	103/403 (25.56%)	187/608 (30.76%)	p = 0.009
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	53.98 años (17.17)	56.81 años (19.13)	54.69 años (20.55)	55.44 años (18.63)	58.99 años (16.08)	NS
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	26 (54.17%) 22 (45.83%)	24 (43.64%) 31 (56.36%)	24 (52.17%) 22 (47.83%)	50 (48.54%) 53 (51.46%)	91 (48.66%) 96 (51.34%)	NS
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>3.22</b> (3.92) 1.40 (0-17)	<b>3.93</b> (6.16) 1.59 (0-25)	<b>3.35</b> (3.49) 1.98 (0-13.80)	<b>2.39</b> (4.32) 0.52 (0-26)	<b>1.36</b> (3.03) 0.13 (0-15.62)	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>3.31</b> (3.94) 1.55 (0.01-17)	<b>4.17</b> (6.26) 1.70 (0.14-25)	<b>3.67</b> (3.49) 2.40 (0.2-13.8)	<b>3.74</b> (4.93) 1.00 (0.05-26)	<b>2.71</b> (3.82) 0.85 (0.13-15.62)	NS
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	1 (2.70%) <b>16 (43.24%)</b> 5 (13.51%) 4 (10.81%) 11 (29.73%)	3 (5.56%) <b>19 (35.19%)</b> 12 (22.22%) 6 (11.11%) 14 (25.93%)	4 (8.70%) 14 (30.43%) 6 (13.04%) 6 (13.04%) <b>16 (34.78%)</b>	<b>37 (36.27%)</b> 33 (32.35%) 3 (2.94%) 8 (7.84%) 21 (20.59%)	<b>93 (49.73%)</b> 56 (29.95%) 12 (6.42%) 4 (2.14%) 22 (11.76%)	Indeterm.
<b>CLARK</b> I II III IV V	1 (2.78%) <b>13 (36.11%)</b> 9 (25.00%) 10 (27.78%) 3 (8.33%)	3 (5.56%) <b>16 (29.63%)</b> 13 (24.07%) 13 (24.07%) 9 (16.67%)	4 (9.09%) 7 (15.91%) <b>14 (31.82%)</b> <b>14 (31.82%)</b> 5 (11.36%)	<b>37 (36.27%)</b> 24 (23.53%) 20 (19.61%) 11 (10.78%) 10 (9.80%)	<b>93 (50.27%)</b> 29 (15.68%) 36 (19.46%) 15 (8.11%) 12 (6.49%)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO MEDIO</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>16.08</b> (8.61) 15 (4-40)	<b>16.49</b> (14.41) 10 (4-60)	<b>11.85</b> (7.03) 10 (2-35)	<b>12.05</b> (8.70) 9 (3-47)	<b>10.40</b> (8.23) 8 (2-53)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	1 (2.50%) 7 (17.50%) <b>22 (55%)</b> 10 (25%)	2 (3.64%) 17 (30.91%) <b>20 (36.36%)</b> 16 (29.09%)	4 (9.76%) 13 (31.71%) <b>17 (41.46%)</b> 7 (17.07%)	5 (5.10%) <b>53 (54.08%)</b> 23 (23.47%) 17 (17.35%)	18 (9.94%) <b>97 (53.59%)</b> 46 (25.41%) 20 (11.05%)	p < 0.0001

<b>LOCALIZ.</b>						
Cara y cuello	8 (21.05%)	7 (13.73%)	6 (14.29%)	14 (13.59%)	26 (13.90%)	Indeterm.
Cuero cabelludo	2 (5.26%)	4 (7.84%)	2 (4.76%)	6 (5.83%)	11 (5.88%)	
Tronco A-L	2 (5.26%)	4 (7.84%)	4 (9.52%)	17 (16.50%)	22 (11.76%)	
Tronco posterior	<b>12 (31.58%)</b>	<b>10 (19.61%)</b>	<b>11 (26.19%)</b>	<b>28 (27.18%)</b>	<b>51 (27.27%)</b>	
MMSS	1 (2.63%)	9 (17.65%)	7 (16.67%)	16 (15.53%)	24 (12.83%)	
MMII	8 (21.05%)	8 (15.69%)	7 (16.67%)	19 (18.45%)	44 (23.53%)	
Acral mano	1 (2.63%)	3 (5.88%)	1 (2.38%)	1 (0.97%)	1 (0.53%)	
Acral pie	4 (10.53%)	6 (11.76%)	4 (9.52%)	2 (1.94%)	8 (4.28%)	
<b>TIPO AP</b>						Indeterm.
LM	0	1 (1.82%)	1 (2.17%)	4 (3.88%)	7 (3.76%)	
MM in situ	1 (2.08%)	2 (3.64%)	3 (6.52%)	<b>33 (32.04%)</b>	<b>84 (45.16%)</b>	
LM-MM	1 (2.08%)	5 (9.09%)	0	3 (2.91%)	8 (4.30%)	
MES	<b>23 (47.92%)</b>	<b>27 (49.09%)</b>	<b>17 (36.96%)</b>	<b>33 (32.04%)</b>	54 (29.03%)	
MM sobre NCg	4 (8.33%)	1 (1.82%)	2 (4.35%)	1 (0.97%)	4 (2.15%)	
MLA	2 (4.17%)	8 (14.55%)	3 (6.52%)	2 (1.94%)	6 (3.23%)	
MN	10 (20.83%)	7 (12.73%)	13 (28.26%)	24 (23.20%)	19 (10.22%)	
Otros	7 (14.58%)	4 (7.27%)	7 (15.22%)	3 (2.91%)	4 (2.15%)	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRP.</b>						p < 0.0001
L. melanocítica benigna	<b>25 (52.08%)</b>	<b>27 (49.09%)</b>	<b>17 (36.96%)</b>	<b>63 (61.17%)</b>	<b>138 (73.80%)</b>	
L. NO melanocítica maligna	7 (14.58%)	11 (20.00%)	14 (30.43%)	9 (8.74%)	17 (9.09%)	
L. NO melanocítica benigna	11 (22.92%)	10 (18.18%)	14 (30.43%)	11 (10.68%)	11 (5.88%)	
Tumoración	2 (4.17%)	4 (7.27%)	1 (2.17%)	20 (19.42%)	21 (11.23%)	
No disponible	3 (6.25%)	3 (5.45%)	0	0	0	

**Tabla 4.7. Comparación de los melanomas extirpados sin sospecha según el ámbito de extirpación (n=439)**

	<b>NO DERMATOL.</b>	<b>DERMATOL. GENERAL</b>	<b>CLP</b>	<b>SIGNIF. ESTAD.</b>
<b>NÚMERO MM</b>	139	208	92	
<b>PROPORCIÓN SIN SOSPECHA DEL TOTAL</b>	139/384 (36.20%)	208/766 (27.15%)	92/376 (24.47%)	p < 0.001
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	60.13 (18.07)	57.50 (17.56)	50.61 (16.14)	p < 0.001
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	68 (48.92%) 71 (51.08%)	95 (45.67%) 113 (54.33%)	52 (56.52%) 40 (43.48%)	NS
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>4.27</b> (5.03) 2.94 (0-26)	<b>1.87</b> (3.74) 0.50 (0-20)	<b>0.47</b> (1.15) 0 (0-7)	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>4.79</b> (5.09) 3.50 (0.01-26)	<b>2.91</b> (4.33) 0.90 (0.13-20)	<b>1.08</b> (1.55) 0.50 (0.05-7)	p < 0.0001
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	14 (10.69%) 34 (25.95%) 14 (10.69%) 17 (12.98%) <b>52 (39.69%)</b>	<b>72 (35.47%)</b> <b>72 (35.47%)</b> 21 (10.34%) 9 (4.43%) 29 (14.29%)	<b>52 (56.52%)</b> 32 (34.78%) 3 (3.26%) 2 (2.17%) 3 (3.26%)	p < 0.0001
<b>CLARK</b> I II III IV V	14 (10.77%) 26 (20.00%) 33 (25.38%) <b>35 (26.92%)</b> 22 (16.92%)	<b>72 (36.00%)</b> 44 (22.00%) 43 (21.50%) 26 (13.00%) 15 (7.50%)	<b>52 (57.14%)</b> 19 (20.88%) 16 (17.58%) 2 (2.20%) 2 (2.20%)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO MEDIO</b> <b>mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>16.88</b> (11.92) 13 (4-60)	<b>11.44</b> (8.10) 9 (2-50)	<b>7.33</b> (4.04) 6 (2-30)	p < 0.0001

<b>TAMAÑO (mm)</b>				
≤ 5	4 (3.03%)	10 (5.15%)	16 (17.98%)	p < 0.0001
5.01-10	34 (25.76%)	<b>94 (48.45%)</b>	<b>59 (66.29%)</b>	
10.01-20	<b>52 (39.39%)</b>	65 (33.51%)	11 (12.36%)	
>20	42 (31.82%)	25 (12.89%)	3 (3.37%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Cara y cuello	<b>29 (22.14%)</b>	21 (10.61%)	11 (11.96%)	p = 0.001
Cuero cabelludo	5 (3.82%)	17 (8.59%)	3 (3.26%)	
Tronco A-L	13 (9.92%)	21 (10.61%)	15 (16.30%)	
Tronco posterior	25 (19.08%)	<b>60 (30.30%)</b>	<b>27 (29.35%)</b>	
MMSS	17 (12.98%)	31 (15.66%)	9 (9.78%)	
MMII	24 (18.32%)	37 (18.69%)	25 (27.17%)	
Acral mano	5 (3.82%)	1 (0.51%)	1 (1.09%)	
Acral pie	13 (9.92%)	10 (5.05%)	1 (1.09%)	
<b>TIPO AP</b>				
LM	6 (4.35%)	6 (2.88%)	1 (1.09%)	Indeterminado
MM in situ	8 (5.80%)	66 (31.73%)	<b>49 (53.26%)</b>	
LM-MM	6 (4.35%)	9 (4.33%)	2 (2.17%)	
MES	<b>52 (37.68%)</b>	<b>72 (34.62%)</b>	30 (32.61%)	
MM sobre NCg	6 (4.35%)	5 (2.40%)	1 (1.09%)	
MLA	13 (9.42%)	6 (2.88%)	2 (2.17%)	
MN	36 (26.09%)	31 (14.90%)	6 (6.52%)	
Otros	11 (7.97%)	13 (6.25%)	1 (1.09%)	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRP.</b>				
L. melanocítica benigna	<b>51 (36.69%)</b>	<b>136 (65.38%)</b>	<b>83 (90.22%)</b>	p < 0.0001
L. NO melanocítica maligna	11 (7.91%)	42 (20.19%)	5 (5.43%)	
L. NO melanocítica benigna	30 (21.58%)	26 (12.50%)	1 (1.09%)	
Tumoración	42 (30.22%)	3 (1.44%)	3 (3.26%)	
No disponible	5 (3.60%)	1 (0.48%)	0	



**Tabla 4.8. Comparación entre los melanomas detectados en la primera visita a CLP y no sospechados en visita previa reciente a otros médicos y resto de melanomas de otros ámbitos de los periodos 2 a 5 (n=1177)**

	MELANOMAS NO CLP	MELANOMAS CLP PRIMERA VISITA	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	1026 (87.17%)	151 (12.83%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	60.79 años (17.18)	55.80 años (17.45)	p = 0.002
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	477 (46.49%) 549 (53.51%)	86 (56.95%) 65 (43.05%)	p = 0.02
<b>BRESLOW MEDIO mm (DS)</b> Mediana (rango)	<b>1.80</b> (3.39) 0.60 (0-30)	<b>0.61</b> (1.37) 0.30 (0-13)	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>2.48</b> (3.77) 0.96 (0.10-30)	<b>1.06</b> (1.67) 0.60 (0.05-13)	p < 0.0001
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	278 (27.31%) <b>393 (38.61%)</b> 140 (13.75%) 78 (7.66%) 129 (12.67%)	63 (42.57%) <b>66 (44.59%)</b> 10 (6.76%) 6 (4.05%) 3 (2.03%)	p < 0.0001
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>278 (27.42%)</b> 237 (23.37%) 257 (25.35%) 175 (17.26%) 67 (6.61%)	<b>63 (42.57%)</b> 39 (26.35%) 34 (22.97%) 8 (5.41%) 4 (2.70%)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>15.07</b> (10.46) 12 (2-80)	<b>12.42</b> (10.97) 10 (2-100)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	26 (2.60%) 283 (28.33%) <b>450 (43.05%)</b> 240 (24.02%)	10 (6.67%) <b>63 (42.00%)</b> 58 (38.67%) 19 (12.67%)	p < 0.0001

<b>LOCALIZACIÓN</b>			
Cara y cuello	183 (18.10%)	31 (20.53%)	p = 0.09
Cuero cabelludo	38 (3.76%)	7 (4.64%)	
Tronco A-L	102 (10.09%)	21 (13.91%)	
Tronco posterior	<b>292 (28.88%)</b>	<b>51 (33.77%)</b>	
MMSS	138 (13.65%)	13 (8.61%)	
MMII	186 (18.40%)	22 (14.57%)	
Acral mano	10 (0.99%)	3 (1.99%)	
Acral pie	62 (6.13%)	3 (1.99%)	
<b>TIPO AP</b>			p < 0.001
LM	92 (8.98%)	25 (16.56%)	
MM in situ	180 (17.58%)	35 (23.18%)	
LM-MM	64 (6.25%)	3 (1.99%)	
MES	<b>433 (42.29%)</b>	<b>69 (45.70%)</b>	
MM sobre NCg	43 (4.20%)	3 (1.99%)	
MLA	66 (6.45%)	7 (4.64%)	
MN	118 (11.52%)	4 (2.65%)	
Otros	28 (2.73%)	5 (3.31%)	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRP.</b>			p = 0.001
Melanoma	<b>727 (70.86%)</b>	<b>129 (85.43%)</b>	
L. melanocítica benigna	162 (15.79%)	20 (13.25%)	
L. NO melanocítica maligna	46 (4.48%)	0	
L. NO melanocítica benigna	45 (4.39%)	1 (0.66%)	
Tumoración	43 (4.19%)	1 (0.66%)	
No disponible	3 (0.29%)	0	

**Tabla 4.9.- Comparación entre los melanomas detectados en la CLP en pacientes de riesgo por múltiples nevos y resto de melanomas de los periodos 3 a 5 (años 2000-2014) (n=1217)**

	<b>MM EN PACIENTES CON MÚLTIPLES NEVOS DE LA CLP</b>	<b>RESTO DE MM</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>
<b>NÚMERO MM</b>	138 (11.34%)	1079 (88.66%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	46.76 años (14.98)	61.11 años (16.73)	p < 0.0001
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	<b>86 (62.32%)</b> 52 (37.68%)	535 (49.58%) <b>544 (50.42%)</b>	p = 0.005
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>0.35</b> (DS 0.45) 0.32 (0-2.84)	<b>1.43</b> (DS 2.94) 0.45 (0-30)	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>0.60</b> (0.45) 0.48 (0.05-2.84)	<b>2.20</b> (3.40) 0.85 (0.10-30)	p < 0.0001
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	58 (42.03%) <b>72 (52.17%)</b> 6 (4.35%) 2 (1.45%) 0	373 (34.76%) <b>408 (38.02%)</b> 119 (11.09%) 63 (5.87%) 110 (10.25%)	p < 0.0001
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>58 (42.03%)</b> 44 (31.88%) 30 (21.74%) 6 (4.35%) 0	<b>373 (34.89%)</b> 244 (22.83%) 256 (23.95%) 139 (13.00%) 57 (5.33%)	p < 0.001
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>7.20</b> (3.49) 7 (2-22)	<b>14.06</b> (10.17) 12 (2-100)	p < 0.0001

<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	25 (18.38%) <b>92 (67.65%)</b> 17 (12.50%) 2 (1.47%)	48 (4.58%) 336 (32.09%) <b>454 (43.36%)</b> 209 (19.96%)	p < 0.0001
<b>LOCALIZACIÓN</b> Cara y cuello Cuero cabelludo Tronco A-L Tronco posterior MMSS MMII Acral mano Acral pie	10 (7.25%) 8 (5.80%) 17 (12.32%) <b>54 (39.13%)</b> 17 (12.32%) 32 (23.19%) 0 0	207 (19.33%) 45 (4.20%) 117 (10.92%) <b>316 (29.51%)</b> 138 (12.89%) 185 (17.27%) 9 (0.84%) 54 (5.04%)	p = 0.001
<b>TIPO AP</b> LM MM in situ LM-MM MES MM sobre NCg MLA MN Otros	9 (6.52%) 49 (35.51%) 4 (2.90%) <b>70 (50.72%)</b> 4 (2.90%) 0 2 (1.45%) 0	125 (11.61%) 237 (22.01%) 55 (5.11%) <b>439 (40.76%)</b> 34 (3.16%) 57 (5.29%) 103(9.56%) 27 (2.51%)	p < 0.0001
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRPACIÓN</b> Melanoma L. melanocítica benigna L. NO melanocítica maligna L. NO melanocítica benigna Tumoración	<b>94 (68.12%)</b> 41 (29.71%) 2 (1.45%) 0 1 (0.72%)	<b>786 (72.85%)</b> 178 (16.50%) 38 (3.52%) 36 (3.34%) 41 (3.80%)	Indeterminado

**Tabla 4.10 Comparación entre los melanomas detectados en la CLP según fueran advertidos / no advertidos por el paciente (años 2000-2014) (n=335)**

	<b>MM DE LA CLP NO ADVERTIDOS POR EL PACIENTE</b>	<b>MM DE LA CLP ADVERTIDOS POR EL PACIENTE</b>	<b>SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA</b>
<b>NÚMERO MM</b>	187 (55.82%)	148 (44.18%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	53.06 años (16.69)	56.71 años (17.12)	p = 0.048
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	<b>126 (67.38%)</b> 61 (32.62%)	69 (46.62%) <b>79 (53.38%)</b>	p < 0.001
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>0.27</b> (0.36) 0 (0-2.25)	<b>0.82</b> (1.62) 0.35 (0-13)	p < 0.001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>0.56 (0.33)</b> 0.49 (0.05-2.25)	<b>1.36 (1.90)</b> 0.69 (0.15-13)	p < 0.001
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	<b>96 (51.61%)</b> 86 (46.24%) 3 (1.61%) 1 (0.54%) 0	<b>58 (39.73%)</b> <b>57 (39.04%)</b> 16 (10.96%) 8 (5.48%) 7 (4.79%)	Indeterminado
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>96 (51.61%)</b> 49 (26.34%) 36 (19.35%) 5 (2.69%) 0	<b>58 (40.00%)</b> 35 (24.14%) 35 (24.14%) 12 (8.28%) 5 (3.45%)	p = 0.005
<b>TAMAÑO MEDIO mm (DS)</b> Mediana (Rango)	<b>7.40</b> (3.56) 7 (2-29)	<b>13.72</b> (11.75) 10 (3-100)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	34 (18.48%) <b>117 (63.59%)</b> 32 (17.39%) 1 (0.54%)	15 (10.56%) 45 (31.69%) <b>55 (38.73%)</b> 27 (19.01%)	p < 0.0001

<b>LOCALIZACIÓN</b>			
Cara y cuello	22 (11.76%)	<b>36 (24.32%)</b>	Indeterminado
Cuero cabelludo	14 (7.49%)	7 (4.73%)	
Tronco A-L	20 (10.70%)	23 (15.54%)	
Tronco posterior	<b>75 (40.11%)</b>	32 (21.62%)	
MMSS	19 (10.16%)	13 (8.78%)	
MMII	36 (19.25%)	27 (18.24%)	
Acral mano	0	4 (2.70%)	
Acral pie	1 (0.53%)	6 (4.05%)	
<b>TIPO AP</b>			
LM	23 (12.30%)	24 (16.22%)	Indeterminado
MM in situ	72 (38.50%)	30 (20.27%)	
LM-MM	4 (2.14%)	6 (4.05%)	
MES	<b>81 (43.32%)</b>	<b>64 (43.24%)</b>	
MM sobre NCg	2 (1.07%)	3 (2.03%)	
MLA	1 (0.53%)	10 (6.76%)	
MN	1 (0.53%)	7 (4.73%)	
Otros	3 (1.60%)	4 (2.70%)	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRPACIÓN</b>			
Melanoma	<b>117 (62.57%)</b>	<b>132 (89.19%)</b>	Indeterminado
L. melanocítica benigna	66 (35.29%)	12 (8.11%)	
L. NO melanocítica maligna	2 (1.07%)	2 (1.35%)	
L. NO melanocítica benigna	1 (0.53%)	0	
Tumoración	1 (0.53%)	2 (1.35%)	

**Tabla 4.11 Características de los melanomas de CLP no advertidos por el paciente segun las condiciones que motivaron su extirpación (n=164)**

	PRIMERA CONSULTA	SEGUIMIENTO: LESIÓN NUEVA	SEGUIMIENTO: CAMBIOS MACRO	SEGUIMIENTO: CAMBIOS MICRO	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	63 (38.41%)	23 (14.02%)	32 (19.51%)	46 (28.05%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	53.98 años (18.51)	56.18 años (14.42)	56.10 años (14.41)	51.88 años (17.00)	NS
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	<b>46 (73.02%)</b> 17 (26.98%)	<b>13 (56.52%)</b> 10 (43.48%)	<b>22 (68.75%)</b> 10 (31.25%)	<b>29 (63.04%)</b> 17 (36.96%)	NS
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>0.38 (0.44)</b> 0.35 (0-2.25)	<b>0.31 (0.35)</b> 0.35 (0-1.50)	<b>0.18 (0.30)</b> 0 (0-1.40)	<b>0.19 (0.28)</b> 0 (0-1.00)	p = 0.02
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>0.63 (0.40)</b> 0.53 (0.05-2.25)	<b>0.52 (0.31)</b> 0.46 (0.22-1.50)	<b>0.48 (0.31)</b> 0.38 (0.24-1.40)	<b>0.52 (0.20)</b> 0.50 (0.23-1.00)	NS
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	25 (40.32%) <b>35 (56.45%)</b> 1 (1.61%) 1 (1.61%) 0	9 (39.13%) <b>13 (56.52%)</b> 1 (4.35%) 0 0	<b>20 (62.50%)</b> 11 (34.38%) 1 (3.13%) 0 0	<b>29 (63.04%)</b> 17 (36.96%) 0 0 0	Indeterminado
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>25 (40.32%)</b> 18 (29.03%) 18 (29.03%) 1 (1.61%) 0	<b>9 (39.13%)</b> 8 (34.78%) 5 (21.74%) 1 (4.35%) 0	<b>20 (62.50%)</b> 10 (31.25%) 2 (6.25%) 0 0	<b>29 (63.04%)</b> 8 (17.39%) 7 (15.22%) 2 (4.35%) 0	Indeterminado
<b>TAMAÑO MEDIO</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>8.90 (4.34)</b> 8 (2-29)	<b>5.00 (1.73)</b> 5 (2-8)	<b>7.03 (2.60)</b> 7 (3-16)	<b>7.37 (3.16)</b> 7 (3-17)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	4 (6.45%) <b>37 (59.68%)</b> 20 (32.26%) 1 (1.61%)	10 (43.48%) <b>13 (56.52%)</b> 0 0	5 (16.13%) <b>24 (77.42%)</b> 2 (6.45%) 0	8 (17.39%) <b>31 (67.39%)</b> 7 (15.22%) 0	Indeterminado

<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Cara y cuello	8 (12.70%)	2 (8.70%)	5 (15.63%)	5 (10.87%)	Indeterminado
Cuero cabelludo	1 (1.59%)	5 (21.74%)	1 (3.13%)	3 (6.52%)	
Tronco A-L	7 (11.11%)	4 (17.39%)	1 (3.13%)	6 (13.04%)	
Tronco posterior	<b>31 (49.21%)</b>	<b>6 (26.09%)</b>	<b>14 (43.75%)</b>	<b>16 (34.78%)</b>	
MMSS	7 (11.11%)	1 (4.35%)	4 (12.50%)	5 (10.87%)	
MMII	9 (14.29%)	5 (21.74%)	7 (21.88%)	11 (23.91%)	
Acral mano	0	0	0	0	
Acral pie	0	0	0	0	
<b>TIPO AP</b>					
LM	7 (11.11%)	4 (17.39%)	3 (9.38%)	6 (13.04%)	Indeterminado
MM in situ	18 (28.57%)	5 (21.74%)	<b>17 (53.13%)</b>	<b>23 (50.00%)</b>	
LM-MM	0	1 (4.35%)	2 (6.25%)	1 (2.17%)	
MES	<b>35 (55.56%)</b>	<b>12 (52.17%)</b>	10 (31.25%)	14 (30.43%)	
MM sobre NCg	0	0	0	2 (4.35%)	
MLA	0	0	0	0	
MN	1 (1.59%)	0	0	0	
Otros	2 (3.17%)	1 (4.35%)	0	0	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRPACIÓN</b>					
Melanoma	<b>43 (68.25%)</b>	<b>16 (69.57%)</b>	<b>21 (65.63%)</b>	<b>28 (60.87%)</b>	Indeterminado
L. melanocítica benigna	18 (28.57%)	7 (30.43%)	11 (34.38%)	17 (36.96%)	
L. NO melanocítica maligna	0	0	0	1 (2.17%)	
L. NO melanocítica benigna	1 (1.59%)	0	0	0	
Tumoración	1 (1.59%)	0	0	0	



**Tabla 4.12 Comparación entre las características de los melanomas de CLP según el tipo de consulta al diagnóstico (n= 356)**

	PRIMERA CONSULTA	SEGUIMIENTO SIN D.DIGITAL	SEGUIMIENTO CON D.DIGITAL (MAPEO PARCIAL)	SEGUIMIENTO CON D. DIGITAL (MAPEO COMPLETO)	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	200 (56.18%)	49 (13.76%)	49 (13.76%)	58 (16.29%)	
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	56.26 años (16.98)	55.63 años (19.95)	51.70 años (16.04)	51.33 años (14.38)	NS
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	<b>110 (55.00%)</b> 90 (45.00%)	<b>27 (55.10%)</b> 22 (44.90%)	<b>28 (57.14%)</b> 21 (42.86%)	<b>39 (67.24%)</b> 19 (32.76%)	NS
<b>PERIODOS</b> 2000-2004 2005-2009 2010-2014	48 (24.00%) 54 (27.00%) <b>98 (49.00%)</b>	12 (24.49%) 8 (16.33%) <b>29 (59.18%)</b>	0 16 (32.65%) <b>33 (67.35%)</b>	0 16 (27.59%) <b>42 (72.41%)</b>	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>0.71 (1.39)</b> 0.35 (0-13)	<b>0.21 (0.27)</b> 0 (0-1.15)	<b>0.41 (1.02)</b> 0 (0-7)	<b>0.17 (0.29)</b> 0 (0-1.50)	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>1.18 (1.64)</b> 0.65 (0.05-13)	<b>0.44 (0.24)</b> 0.40 (0.15-1.15)	<b>0.84 (1.34)</b> 0.50 (0.26-7)	<b>0.50 (0.29)</b> 0.43 (0.20-1.50)	p = 0.0001
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	79 (40.10%) <b>86 (43.65%)</b> 16 (8.12%) 9 (4.57%) 7 (3.55%)	<b>26 (53.06%)</b> 22 (44.90%) 1 (2.04%) 0 0	<b>25 (51.02%)</b> 22 (44.90%) 1 (2.04%) 0 1 (2.04%)	<b>38 (65.52%)</b> 19 (32.76%) 1 (1.72%) 0 0	Indeterminado
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>79 (40.31%)</b> 48 (24.49%) 52 (26.53%) 12 (6.12%) 5 (2.55%)	<b>26 (53.06%)</b> 16 (32.65%) 6 (12.24%) 1 (2.04%) 0	<b>25 (51.02%)</b> 13 (26.53%) 9 (18.37%) 1 (2.04%) 1 (2.04%)	<b>38 (65.52%)</b> 11 (18.97%) 6 (10.34%) 3 (5.17%) 0	Indeterminado
<b>TAMAÑO MEDIO</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>12.25 (10.30)</b> 9 (2-100)	<b>7.67 (5.30)</b> 6 (2-30)	<b>7.63 (4.59)</b> 7 (3-30)	<b>6.24 (2.19)</b> 6 (3-12)	p < 0.0001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	11 (5.64%) <b>87 (44.62%)</b> 70 (35.90%) 27 (13.85%)	12 (26.09%) <b>23 (50.00%)</b> 10 (21.74%) 1 (2.17%)	12 (25.00%) <b>29 (60.42%)</b> 6 (12.50%) 1 (2.08%)	15 (25.86%) <b>38 (65.52%)</b> 5 (8.62%) 0	p < 0.0001

<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Cara y cuello	35 (17.50%)	14 (28.57%)	7 (14.29%)	4 (6.90%)	Indeterminado
Cuero cabelludo	8 (4%)	2 (4.08%)	3 (6.12%)	8 (13.79%)	
Tronco A-L	27 (13.50%)	8 (16.33%)	6 (12.24%)	5 (8.62%)	
Tronco posterior	<b>68 (34.00%)</b>	<b>19 (38.78%)</b>	<b>18 (36.73%)</b>	11 (18.97%)	
MMSS	19 (9.50%)	1 (2.04%)	5 (10.20%)	9 (15.52%)	
MMII	35 (17.50%)	5 (10.20%)	7 (14.29%)	<b>21 (36.21%)</b>	
Acral mano	3 (1.50%)	0	1 (2.04%)	0	
Acral pie	5 (2.50%)	0	2 (4.08%)	0	
<b>TIPO AP</b>					
LM	28 (14.00%)	9 (18.37%)	4 (8.16%)	8 (13.79%)	Indeterminado
MM in situ	48 (24.00%)	17 (34.69%)	<b>19 (38.78%)</b>	<b>30 (51.72%)</b>	
LM-MM	3 (1.50%)	4 (8.16%)	2 (4.08%)	1 (1.72%)	
MES	<b>94 (47.00%)</b>	<b>19 (38.78%)</b>	18 (36.73%)	18 (31.03%)	
MM sobre NCg	5 (2.50%)	0	1 (2.04%)	1 (1.72%)	
MLA	9 (4.50%)	0	2 (4.08%)	0	
MN	7 (3.50%)	0	2 (4.08%)	0	
Otros	6 (3.00%)	0	1 (2.04%)	0	
<b>DIAGN. CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRPACIÓN</b>					
Melanoma	<b>166 (83.00%)</b>	<b>28 (57.14%)</b>	<b>30 (61.22%)</b>	<b>39 (67.24%)</b>	Indeterminado
L. melanocítica benigna	29 (14.50%)	20 (40.82%)	16 (32.65%)	19 (32.76%)	
L. NO melanocítica maligna	2 (1.00%)	1 (2.04%)	2 (4.08%)	0	
L. NO melanocítica benigna	1 (0.50%)	0	0	0	
Tumoración	2 (1.00%)	0	1 (2.04%)	0	

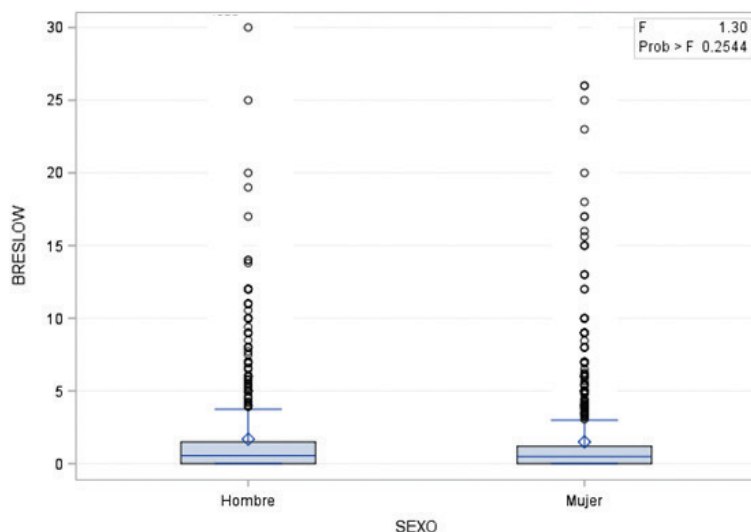
**Tabla 4.13 Comparación entre las características de los melanomas de CLP no advertidos por el paciente según el tipo de consulta al diagnóstico (n=187)**

	PRIMERA CONSULTA	SEGUIMIENTO SIN D.DIGITAL	SEGUIMIENTO CON D.DIGITAL (MAPEO PARCIAL)	SEGUIMIENTO CON D. DIGITAL (MAPEO COMPLETO)	SIGNIF. ESTAD.
<b>NÚMERO MM</b>	63	29	41	54	
<b>PROPORCIÓN NO ADVERTIDOS DEL TOTAL MM DE CLP</b>	63 / 185 (34.05%)	29 / 43 (67.44%)	41 / 49 (83.67%)	54 / 58 (93.10%)	p < 0.0001
<b>EDAD MEDIA (DS)</b>	53.98 años (18.51)	55.36 años (18.32)	52.18 años (15.74)	51.42 años (14.31)	NS
<b>SEXO</b> Hombres Mujeres	<b>46 (73.02%)</b> 17 (26.98%)	<b>17 (58.62%)</b> 12 (41.38%)	<b>26 (63.41%)</b> 15 (36.59%)	<b>37 (68.52%)</b> 17 (31.48%)	NS
<b>PERIODOS</b> 2000-2004 2005-2009 2010-2014	13 (20.63%) 19 (30.16%) <b>31 (49.21%)</b>	10 (34.48%) 3 (10.34%) <b>16 (55.17%)</b>	0 14 (34.15%) <b>27 (65.85%)</b>	0 15 (27.78%) <b>39 (72.22%)</b>	p < 0.0001
<b>BRESLOW MEDIO</b> mm (DS) Mediana (rango)	<b>0.38 (0.44)</b> 0.35 (0-2.25)	<b>0.19 (0.26)</b> 0 (0-0.93)	<b>0.30 (0.34)</b> 0.32 (0-1.40)	<b>0.16 (0.28)</b> 0 (0-1.50)	p = 0.007
<b>BRESLOW MEDIO MM INVASORES</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>0.63 (0.40)</b> 0.53 (0.05-2.25)	<b>0.43 (0.22)</b> 0.37 (0.15-0.93)	<b>0.56 (0.27)</b> 0.50 (0.26-1.40)	<b>0.49 (0.28)</b> 0.43 (0.22-1.50)	NS
<b>BRESLOW (mm)</b> 0 0.01-1 1.01-2 2.01-4 >4	25 (40.32%) <b>35 (56.45%)</b> 1 (1.61%) 1 (1.61%) 0	<b>16 (55.17%)</b> 13 (44.83%) 0 0 0	19 (46.34%) <b>21 (51.22%)</b> 1 (2.44%) 0 0	<b>36 (66.67%)</b> 17 (31.48%) 1 (1.85%) 0 0	Indeterminado
<b>CLARK</b> I II III IV V	<b>25 (40.32%)</b> 18 (29.03%) 18 (29.03%) 1 (1.61%) 0	<b>16 (55.17%)</b> 8 (27.59%) 4 (13.79%) 1 (3.45%) 0	<b>19 (46.34%)</b> 13 (31.71%) 8 (19.51%) 1 (2.44%) 0	<b>36 (66.67%)</b> 10 (18.52%) 6 (11.11%) 2 (3.70%) 0	Indeterminado
<b>TAMAÑO MEDIO</b> mm (DS) Mediana (Rango)	<b>8.90 (4.34)</b> 8 (2-29)	<b>6.32 (3.48)</b> 6 (2-16)	<b>7.33 (3.06)</b> 7 (3-17)	<b>6.28 (2.11)</b> 6 (3-12)	p < 0.001
<b>TAMAÑO (mm)</b> ≤ 5 5.01-10 10.01-20 >20	4 (6.45%) <b>37 (59.68%)</b> 20 (32.26%) 1 (1.61%)	10 (35.71%) <b>14 (50.00%)</b> 4 (14.29%) 0	8 (20.00%) <b>28 (70.00%)</b> 4 (10.00%) 0	12 (22.22%) <b>38 (70.37%)</b> 4 (7.41%) 0	Indeterminado

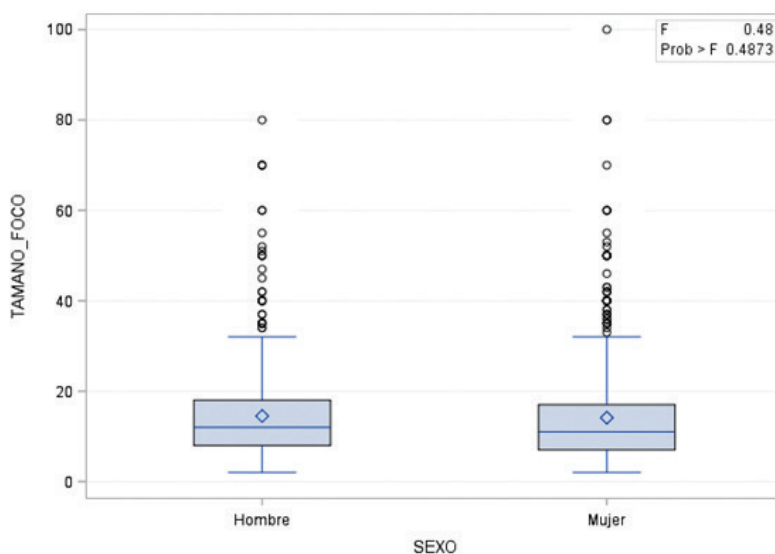
<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Cara y cuello	8 (12.70%)	5 (17.24%)	5 (12.20%)	4 (7.41%)	Indeterminado
Cuero cabelludo	1 (1.59%)	2 (6.90%)	3 (7.32%)	8 (14.81%)	
Tronco A-L	7 (11.11%)	3 (10.34%)	5 (12.20%)	5 (9.26%)	
Tronco posterior	<b>31 (49.21%)</b>	<b>15 (51.72%)</b>	<b>18 (43.90%)</b>	11 (20.37%)	
MMSS	7 (11.11%)	0	3 (7.32%)	9 (16.67%)	
MMII	9 (14.29%)	4 (13.79%)	6 (14.63%)	<b>17 (31.48%)</b>	
Acral mano	0	0	0	0	
Acral pie	0	0	1 (2.44%)	0	
<b>TIPO AP</b>					
LM	7 (11.11%)	4 (13.79%)	4 (9.76%)	8 (14.81%)	Indeterminado
MM in situ	18 (28.57%)	<b>12 (41.38%)</b>	14 (34.15%)	<b>28 (51.85%)</b>	
LM-MM	0	1 (3.45%)	2 (4.88%)	1 (1.85%)	
MES	<b>35 (55.56%)</b>	<b>12 (41.38%)</b>	<b>18 (43.90%)</b>	16 (29.63%)	
MM sobre NCg	0	0	1 (2.44%)	1 (1.85%)	
MLA	0	0	1 (2.44%)	0	
MN	1 (1.59%)	0	0	0	
Otros	2 (3.17%)	0	1 (2.44%)	0	
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO PREVIO A LA EXTIRP.</b>					
Melanoma	<b>43 (68.25%)</b>	13 (44.83%)	<b>26 (63.41%)</b>	<b>35 (64.81%)</b>	Indeterminado
L. melanocítica benigna	18 (28.57%)	<b>16 (55.17%)</b>	13 (31.71%)	19 (35.19%)	
L. NO melanocítica maligna	0	0	2 (4.88%)	0	
L. NO melanocítica benigna	1 (1.59%)	0	0	0	
Tumoración	1 (1.59%)	0	0	0	

## **8. ANEXO II (GRÁFICAS)**

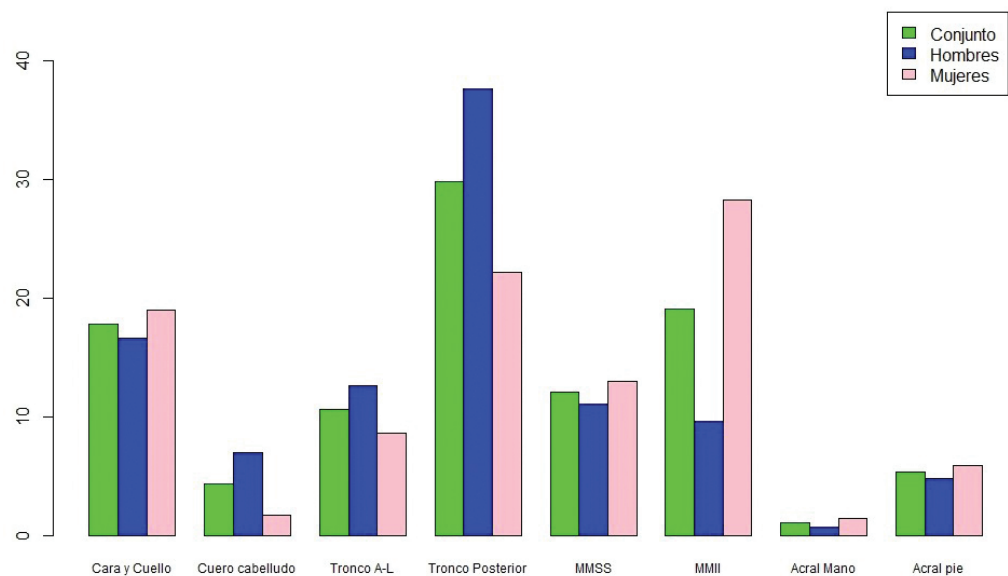




**Gráfica 1.-** Espesor de Breslow en función del sexo del paciente ( $p = .07$ ). Los melanomas acontecidos en hombres tuvieron un Breslow ligeramente superior al de las mujeres

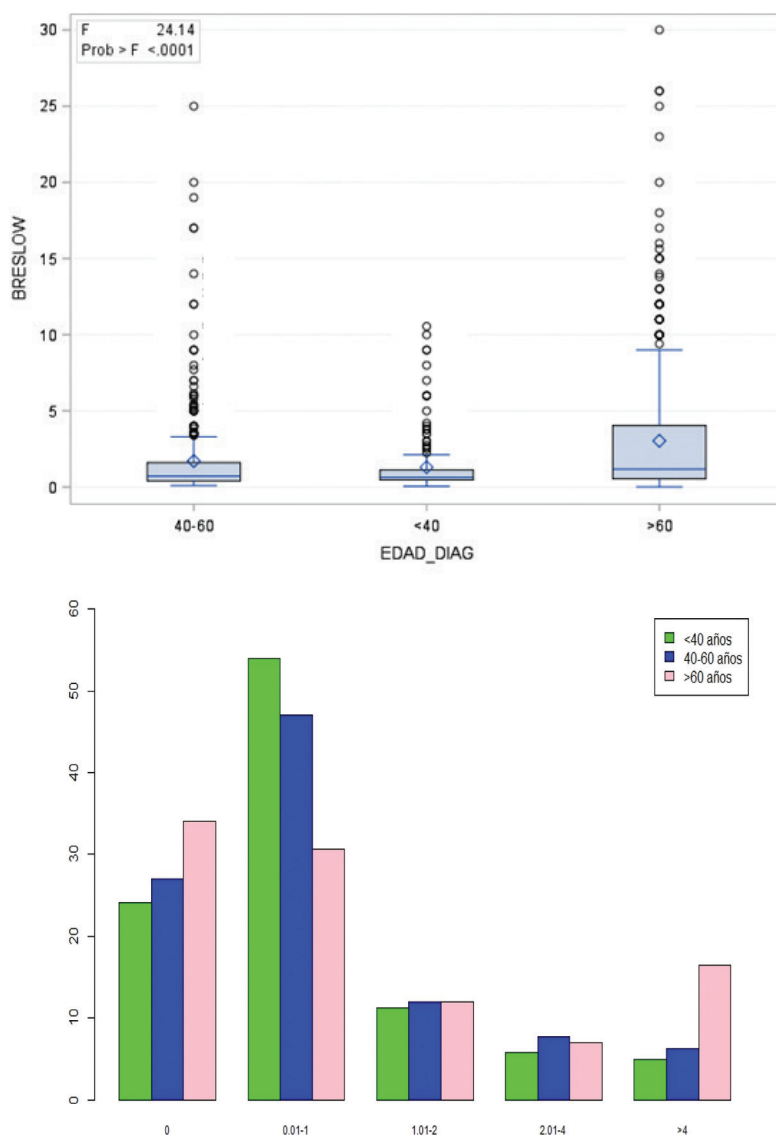


**Gráfica 2.-** Tamaño de la lesión según el sexo del paciente. El tamaño de los MM en hombres fue discretamente superior al de las mujeres ( $p = .07$ )

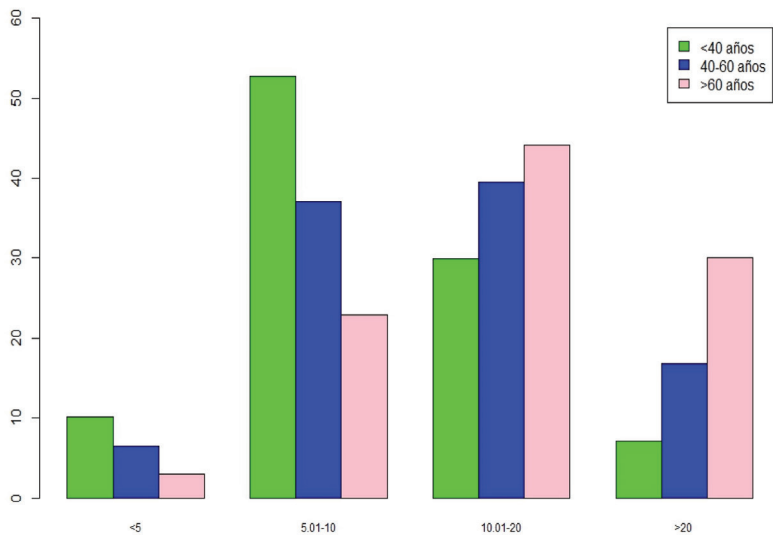
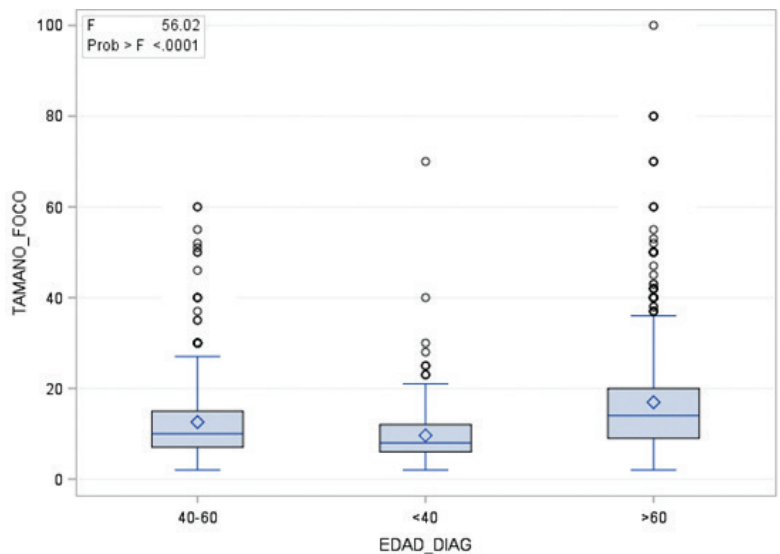


**Gráfica 3.-** Localización anatómica de los MM en hombres y mujeres (en porcentaje sobre el total de cada sexo) ( $p < .0001$ ). Mayor frecuencia de MM en MMII en mujeres, y de MM en tronco posterior y cuero cabelludo en varones

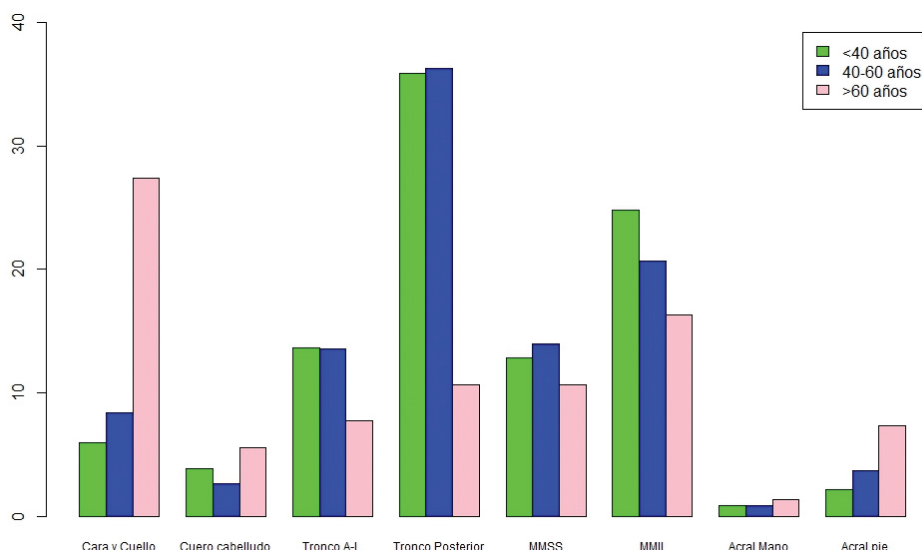




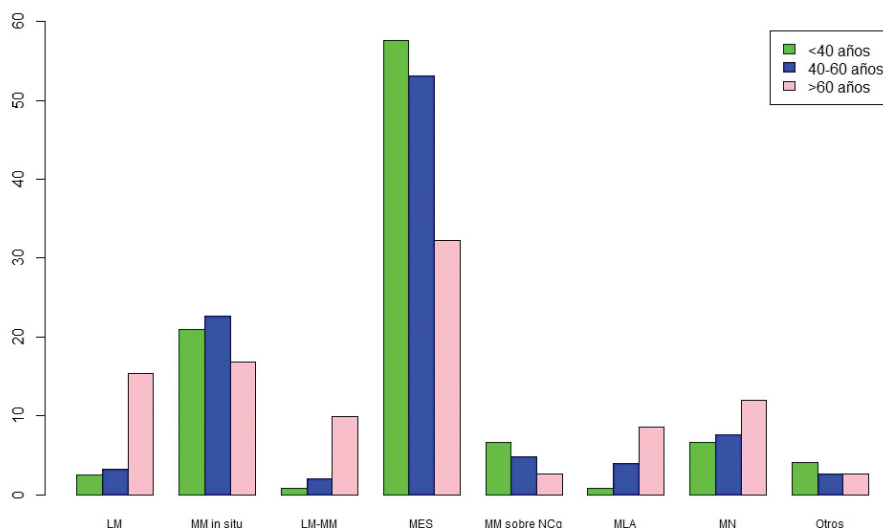
**Gráficas 4 y 5.** - Espesor de Breslow (MM invasores) y por intervalos (porcentaje) ( $p < .0001$ ) de los MM según los grupos de edad. El grosor de los MM es mayor en los pacientes de edad avanzada. También es este grupo el que registra más porcentaje de MM en los intervalos extremos: Breslow 0 (en relación a la mayor frecuencia de LM faciales) y Breslow  $> 4$  mm (en relación a un mayor retraso diagnóstico)



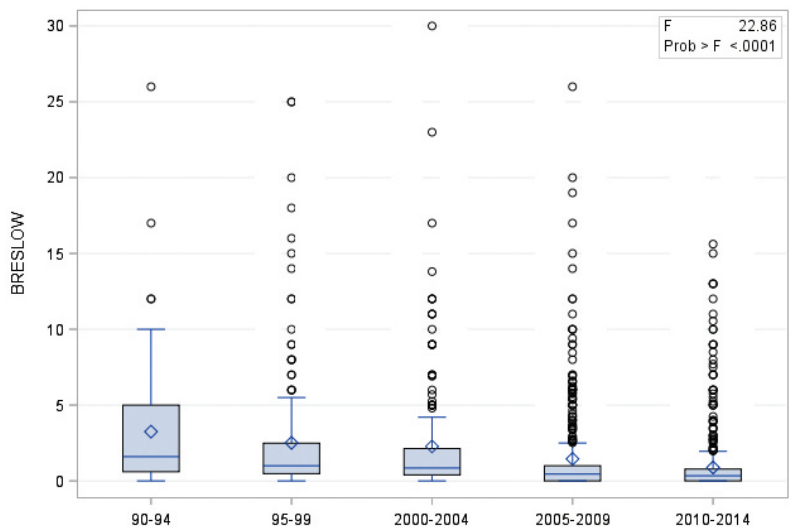
**Gráficas 6 y 7.-** Tamaño de los melanomas en los tres grupos de edad y por intervalos (porcentaje) ( $p < .0001$ ). Mayor tamaño en los pacientes más mayores. El 53% de los MM en menores de 40 años mide entre 5-10 mm de diámetro, mientras que el grupo mayoritario de pacientes tanto de 40-60 años (39.55%) como los mayores de 60 años (44.12%) presenta MM con un tamaño superior (10-20 mm)



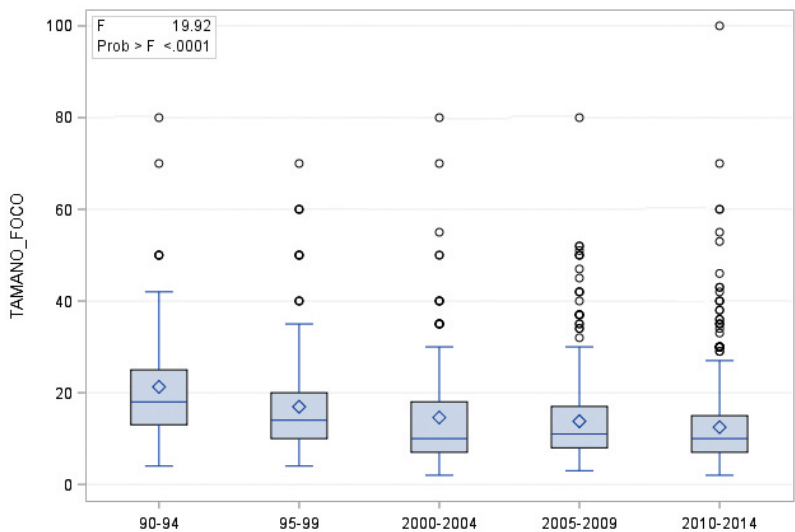
**Gráfica 8.-** Localización de los MM según grupo de edad (porcentaje) ( $p < .0001$ ). La localización más habitual de los MM en mayores de 60 años es la región facial. En los pacientes menores de 60 años, es el tronco posterior (seguido de MMII) el lugar anatómico donde más frecuentemente se sitúan los MM



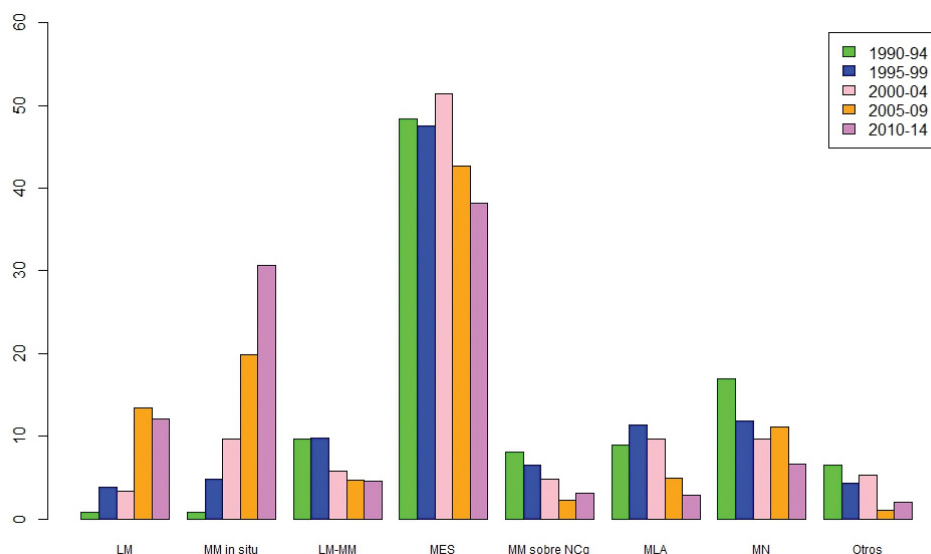
**Gráfica 9.-** Tipo histológico de los MM por grupos de edad (porcentaje) ( $p < .0001$ ). Más LM, LMM, MN y MLA en mayores de 60 años, y más MES y MiS en menores de 60 años



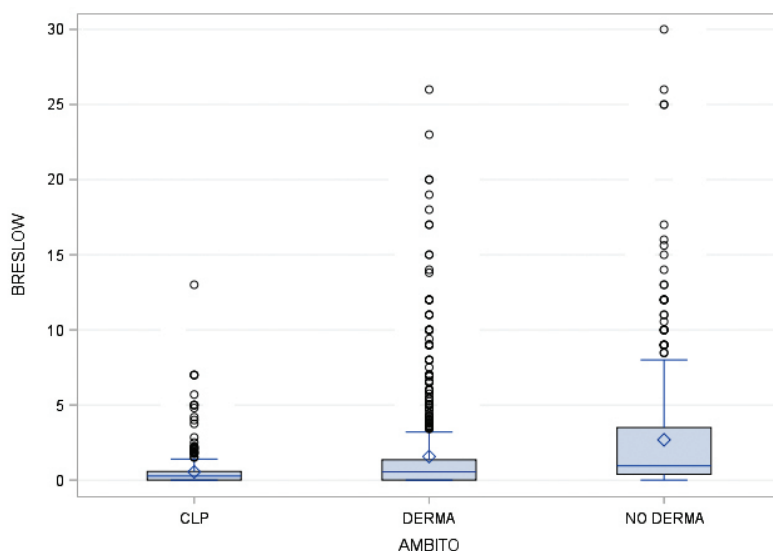
**Gráfica 10.-** Disminución del Breslow en los sucesivos periodos ( $p < .0001$ )



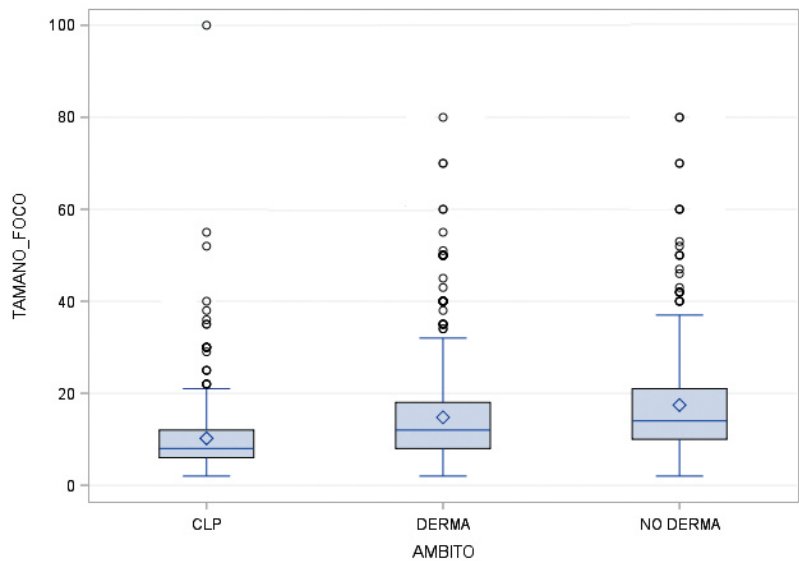
**Gráfica 11.-** Paralelamente a la disminución del espesor de los MM, se observa un menor tamaño al diagnóstico a lo largo del tiempo ( $p < .0001$ )



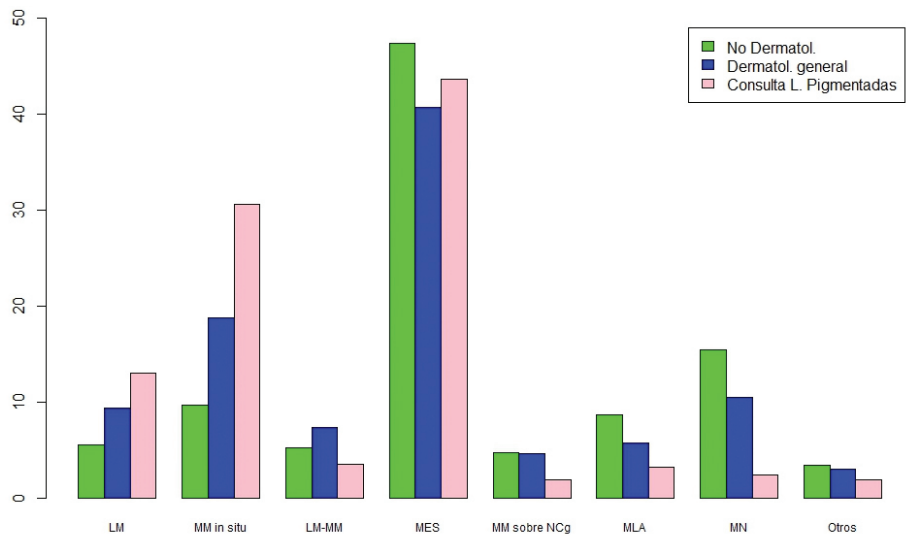
**Gráfica 12.-** Tipo histológico de los MM en los diferentes periodos (porcentaje sobre el total de cada periodo). El melanoma nodular es más frecuente en el primer periodo, y léntigo maligno y melanoma in situ son más habituales en los diez últimos años



**Gráfica 13.-** Reducción del espesor de Breslow conforme aumenta la especialización de la consulta ( $p < .0001$ )

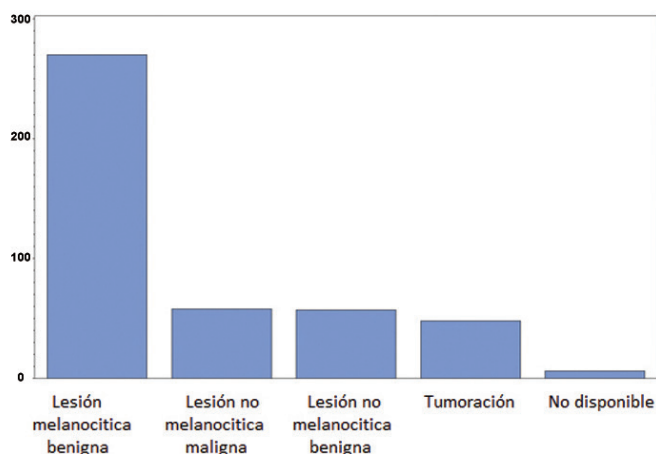


**Gráfica 14.-** Tamaño de los MM en los distintos ámbitos ( $p < .0001$ ). En CLP se alcanza el menor tamaño

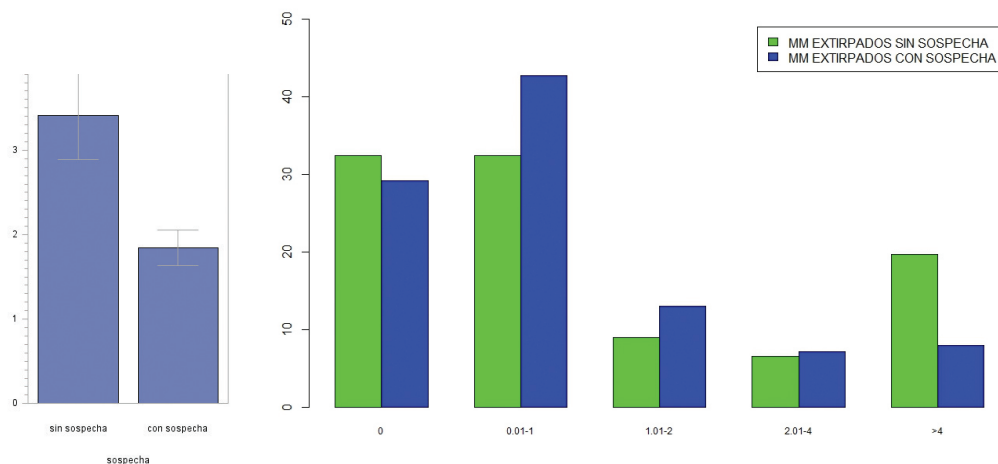


**Gráfica 15.-** Tipo histológico de los MM en cada ámbito diagnóstico (en porcentaje sobre el total de cada ámbito) ( $p < .0001$ ). El MES es el tipo histológico más frecuente en todos los ámbitos. Los DG y CLP detectan mayor porcentaje de LM y MiS, y al ámbito no-D se adjudica la mayor proporción de MLA y MN, aunque siguen llegando muchos casos al siguiente ámbito asistencial, probablemente los de mayor dificultad diagnóstica

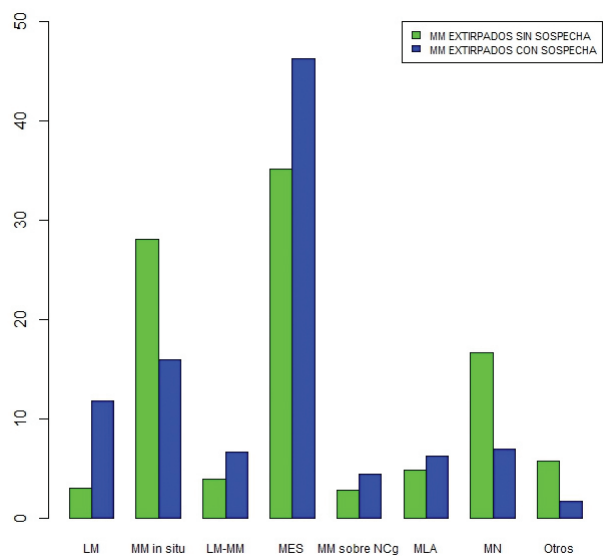
# FRECUENCIA



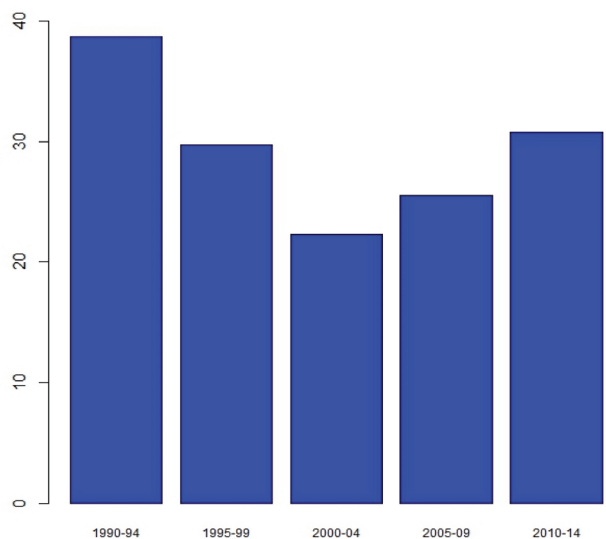
**Gráfica 16.-** Diagnóstico clínico de presunción en las lesiones extirpadas sin sospecha (frecuencia absoluta). Los MM son más frecuentemente confundidos con lesiones melanocíticas benignas



**Gráficas 17 y 18.-** Espesor de Breslow medio (MM invasores) y por intervalos de los MM extirpados con / sin sospecha (porcentaje). El porcentaje de MM sin sospecha con > 4 mm Breslow al diagnóstico es significativamente superior ( $p < .0001$ )

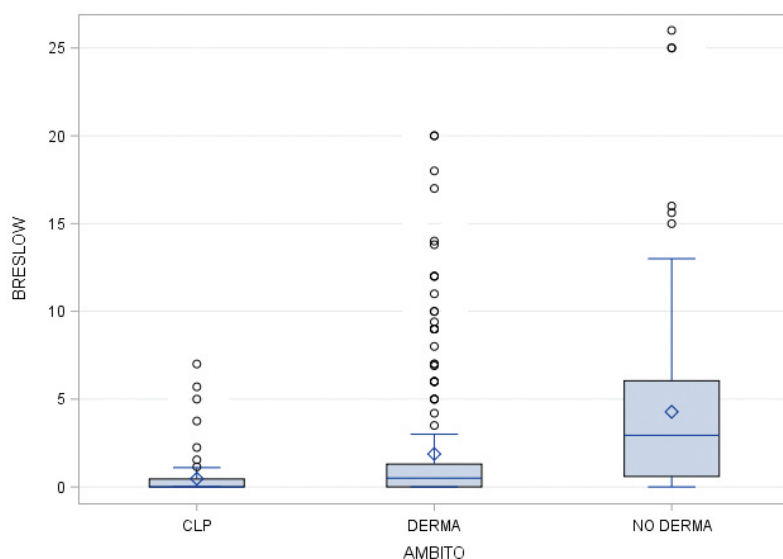


**Gráfica 19.-** Comparación del tipo histológico de los melanomas extirpados con/sin sospecha (porcentaje sobre el total de cada grupo) ( $p < .0001$ ). Resultan peor diagnosticados los MiS (probablemente porque sean confundidos con lesiones melanocíticas benignas), MN y otras variantes (confundidos con otro tipo de lesiones, ya sean no melanocíticas benignas o malignas o tumoraciones)

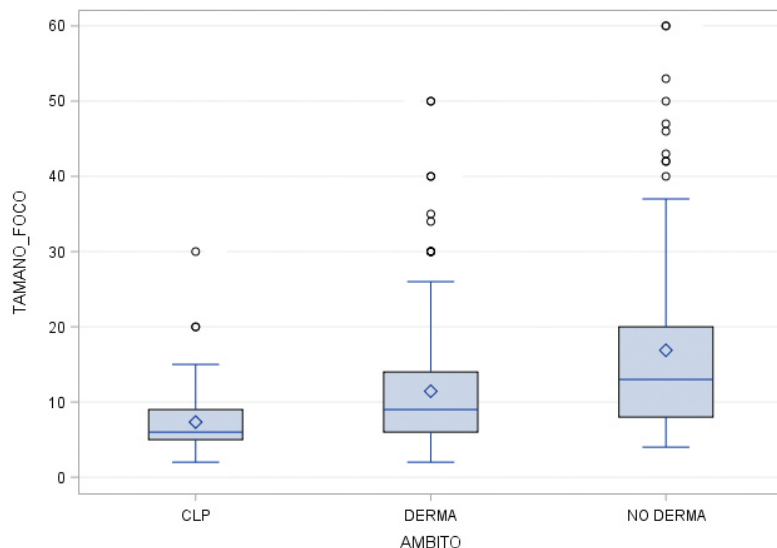


**Gráfica 20.-** Proporción de MM extirpados sin sospecha respecto al total de cada quinquenio. No se evidencia un aumento de la proporción de MM no sospechados clínicamente paralelo al aumento de casos nuevos de MM

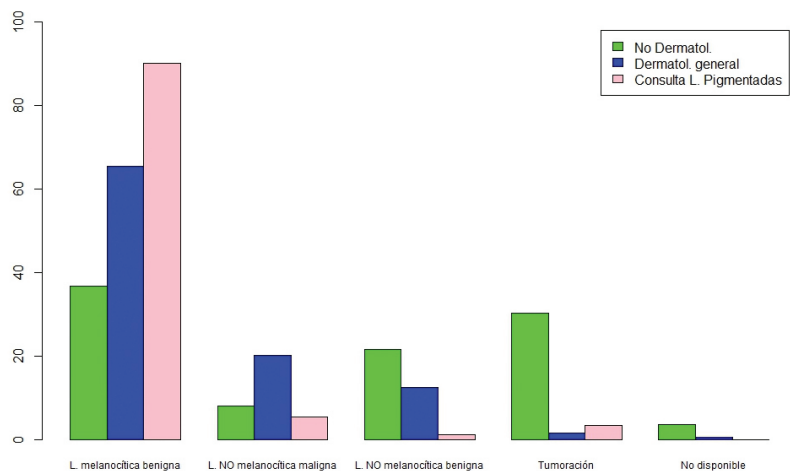




**Gráfica 21.-** Reducción del espesor de Breslow de los MM extirpados sin sospecha desde el ámbito de médicos no dermatólogos hasta la CLP ( $p < .0001$ )

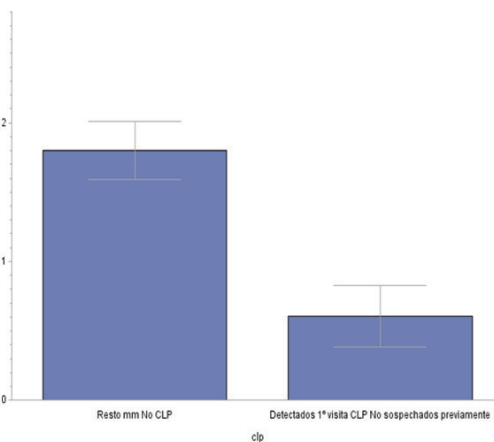


**Gráfica 22.-** Menor tamaño de los MM extirpados sin sospecha conforme el tipo de consulta se hace más especializada ( $p < .0001$ ). Los MM detectados en CLP se asocian más frecuentemente a un tamaño  $< 5$  mm, mientras que los tamaños intermedios (5-10 mm y 10-20 mm) y grandes ( $> 20$  mm) se vinculan de forma significativa a los MM detectados por DG y médicos no-D respectivamente

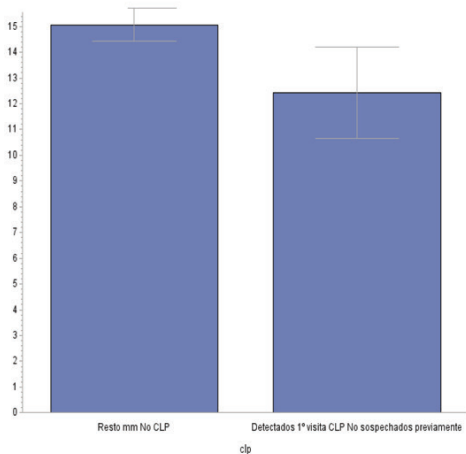


**Gráfica 23.-** Diagnóstico clínico de presunción en los MM extirpados sin sospecha en función del ámbito asistencial (porcentaje del total de cada ámbito) ( $p < .0001$ ). Véase que en la CLP el diagnóstico clínico más habitual de los MM extirpados sin sospecha es el de lesión melanocítica benigna (en conexión con que los MM aquí diagnosticados son de menor espesor y tamaño, con mayor dificultad intrínseca para ser confundidos con MM), y que en los otros dos ámbitos el diagnóstico de sospecha se halla más repartido. Especialmente relevante el hecho de que en el ámbito no-D es más frecuente el diagnóstico de tumoración (los tumores aquí detectados son más gruesos y grandes)

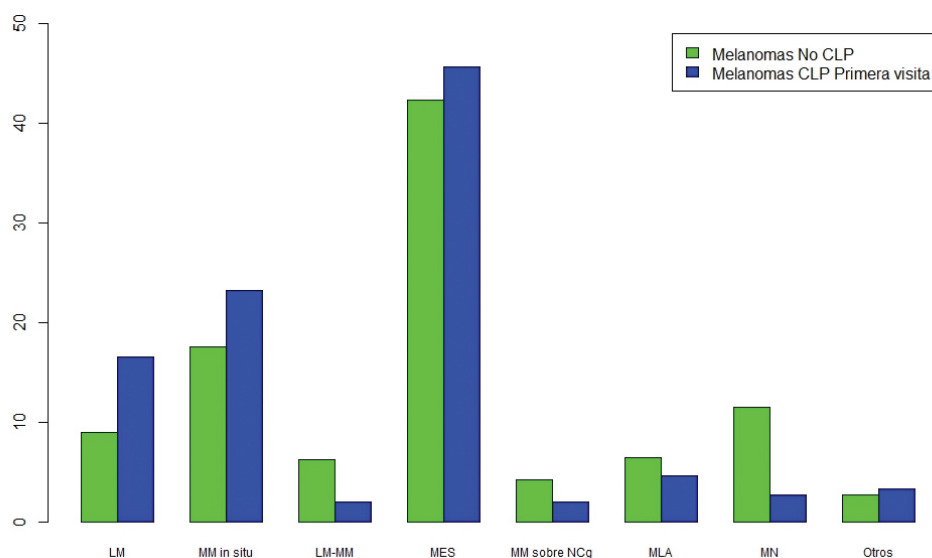
**BRESLOW**



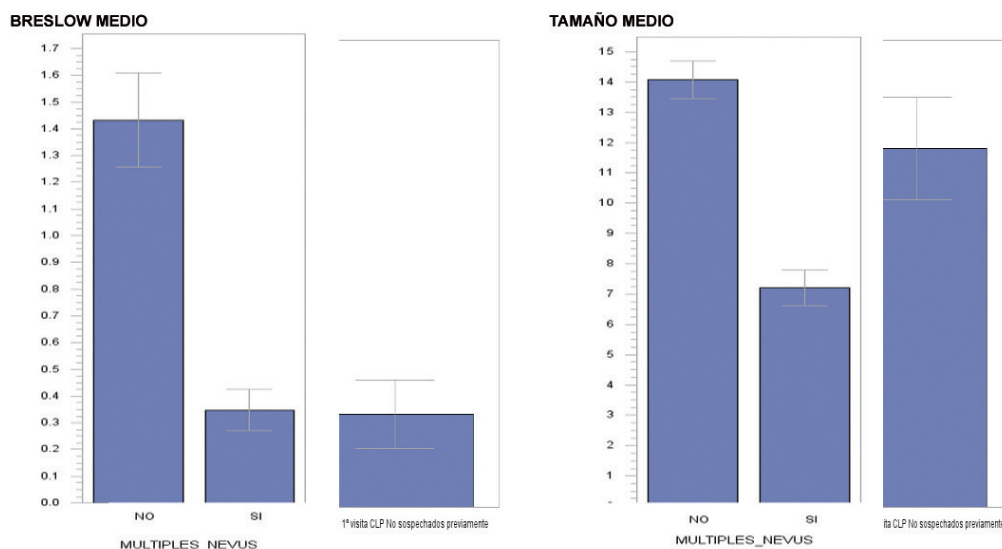
**TAMAÑO MEDIO**



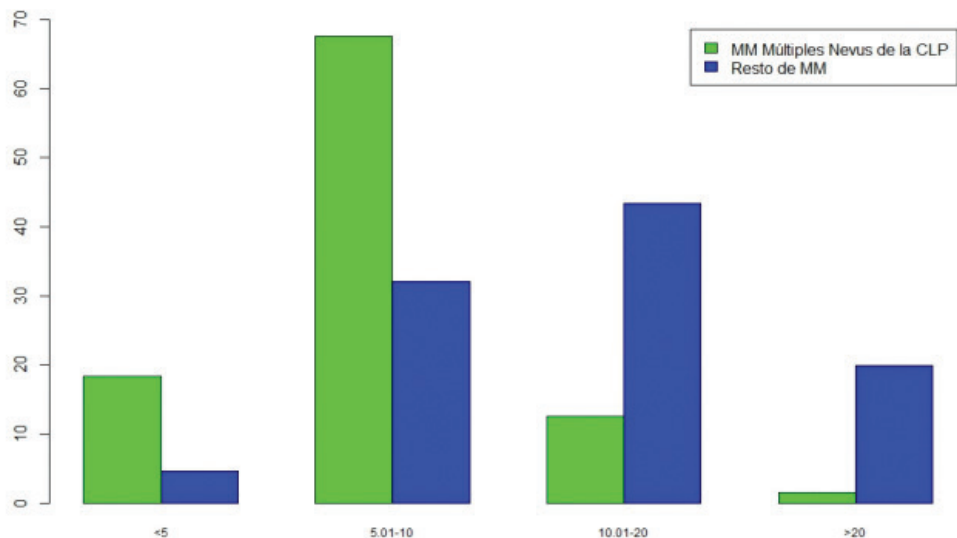
**Gráfica 24.-** Espesor de Breslow y tamaño medio entre los MM extirpados en primera visita a CLP y resto de MM de otros ámbitos



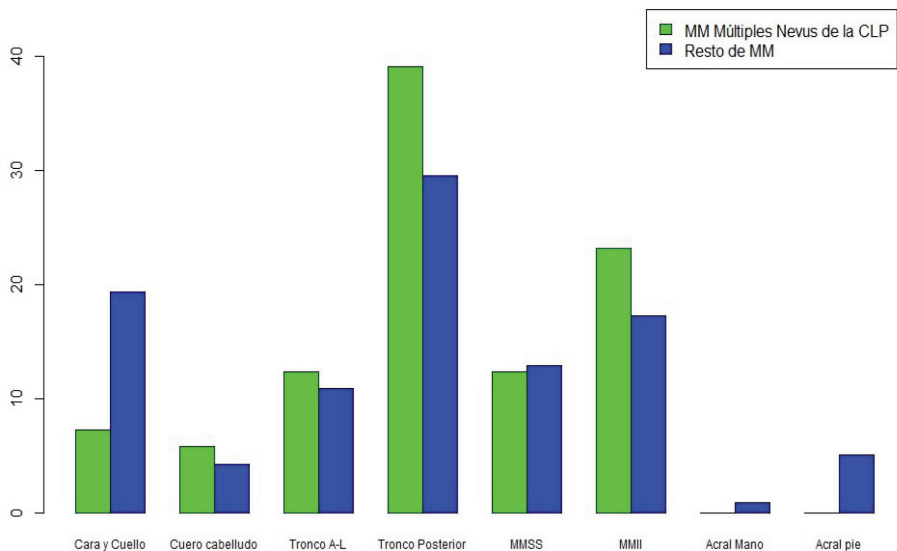
**Gráfica 25.-** Tipo histológico de los melanomas extirpados en primera visita a CLP y resto de MM de otros ámbitos (porcentaje) ( $p < .001$ ). Mayor proporción de MiS y LM en primera visita a CLP, junto con una menor proporción de LM-MM, MN y MM sobre NCg



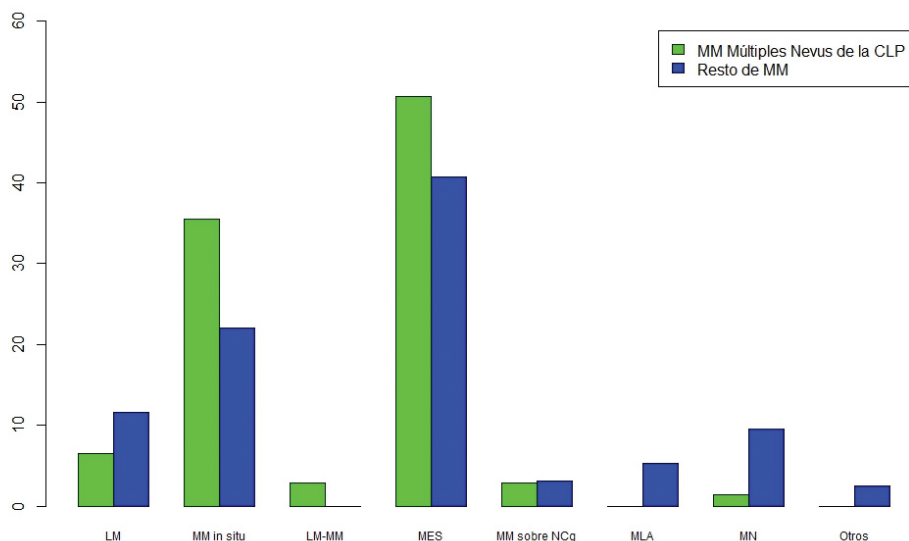
**Gráfica 26.-** Espesor de Breslow y tamaño medio de los MM detectados en la CLP en pacientes con múltiples nevos melanocíticos frente al resto de melanomas (años 2000-2014)



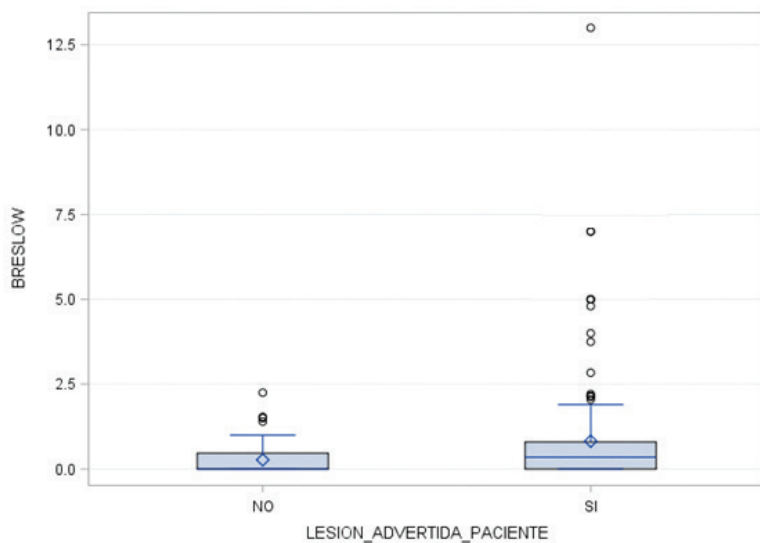
**Gráfica 27.-** Comparación del tamaño por categorías (porcentaje) de los MM detectados en CLP en pacientes con múltiples nevos melanocíticos frente al resto de MM ( $p < .0001$ ). Mayor porcentaje de MM menores de 1 cm entre los que tienen múltiples nevos melanocíticos



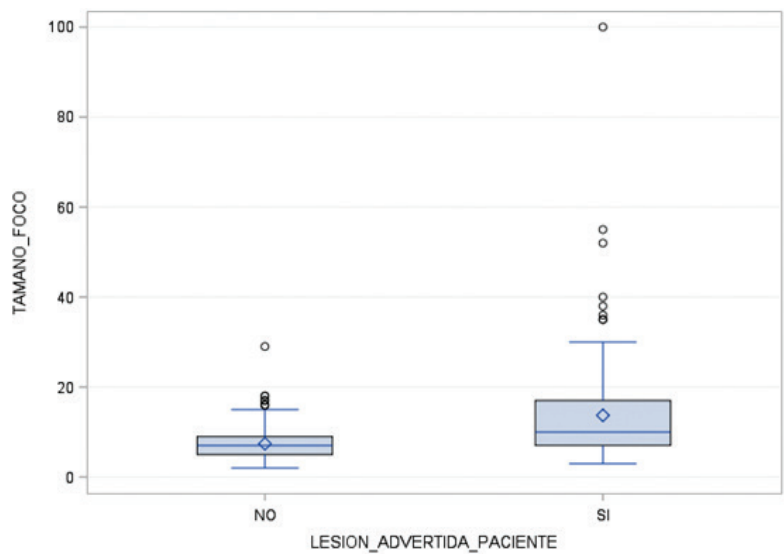
**Gráfica 28.-** Localización anatómica de los MM detectados en CLP en pacientes con múltiples nevos melanocíticos y resto de MM (porcentaje). Los MM entre los pacientes con múltiples nevos se sitúan en tronco posterior y MMII en más del 60% de los casos



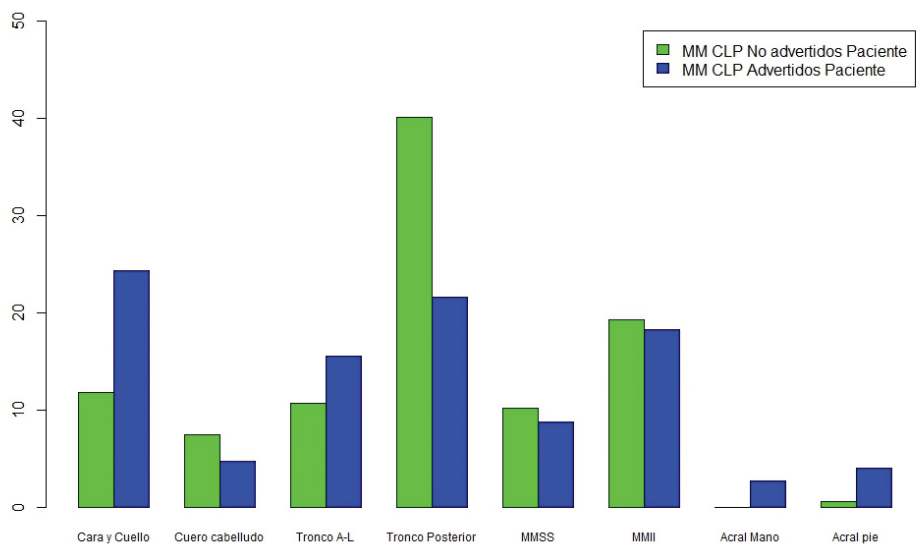
**Gráfica 29.-** Tipo histológico de los MM detectados en CLP en pacientes con múltiples nevos melano-cíticos y resto de pacientes ( $p < .0001$ ). Se aprecia una mayor frecuencia relativa de MiS y MES, junto con una menor proporción de LM, LM-MM, MLA y MN



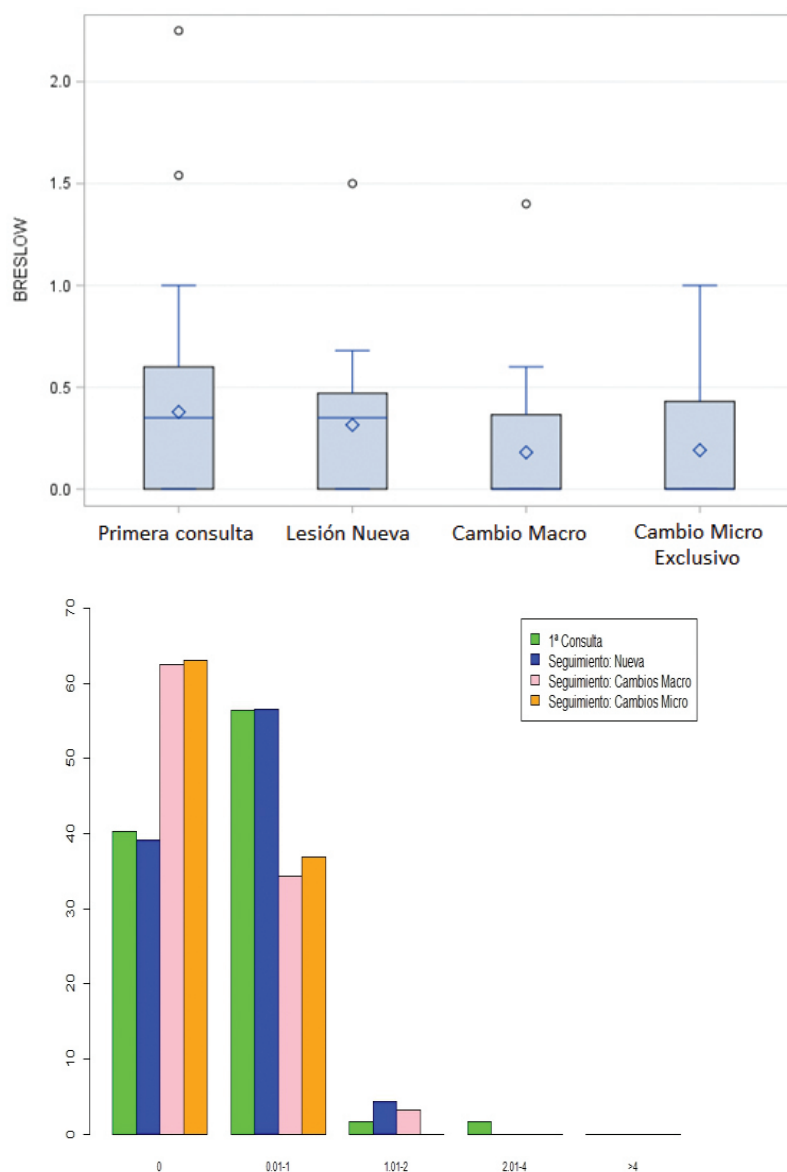
**Gráfica 30.-** Mayor espesor de Breslow en los MM detectados en CLP advertidos por el paciente ( $p < .001$ )



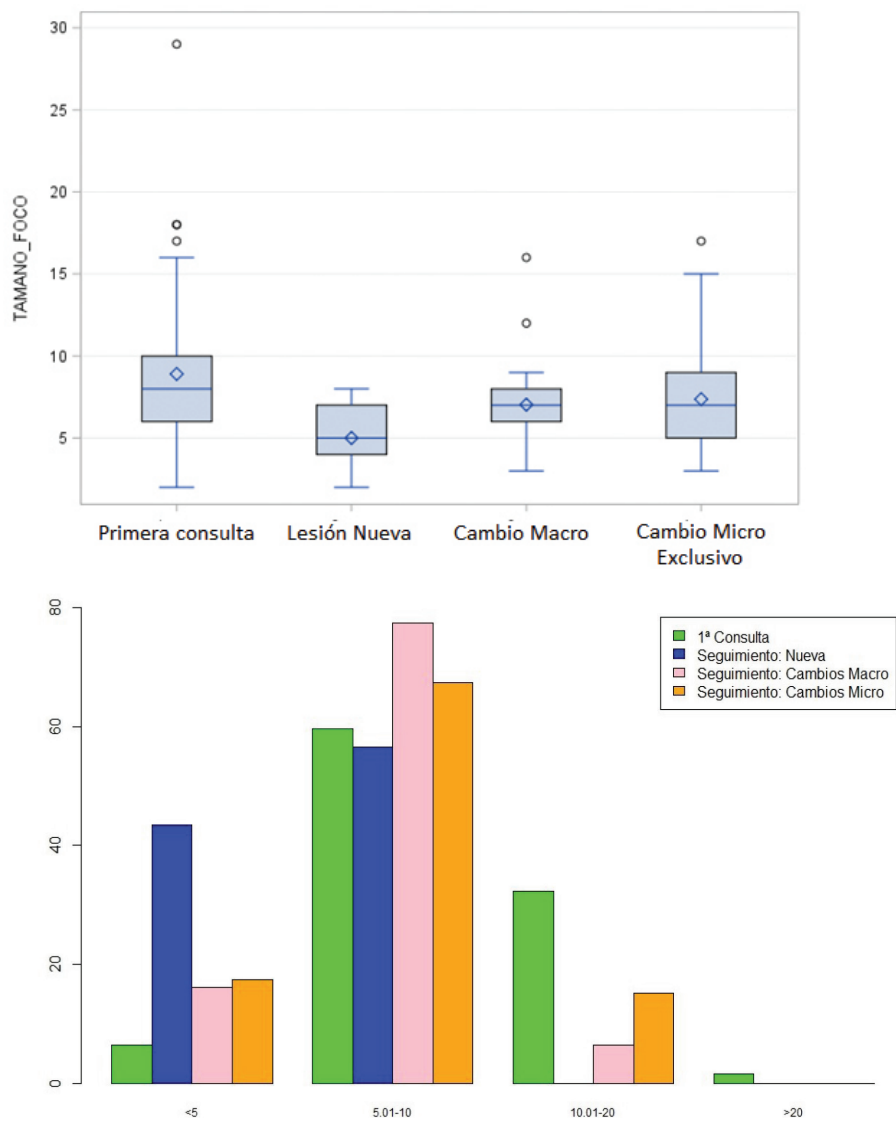
**Gráfica 31.-** El tamaño de los MM de CLP advertidos por el paciente es considerablemente mayor ( $p < .0001$ )



**Gráfica 32.-** Localización de los MM detectados en la CLP en función de que fueran advertidos o no por el paciente (porcentaje respecto al total de cada grupo) ( $p = .0001$ ). Los pacientes tienen mayor dificultad para percibir los MM situados en tronco posterior y cuero cabelludo. Sin embargo, advierten mejor los MM ubicados en cara / cuello y región acral (manos y pies)

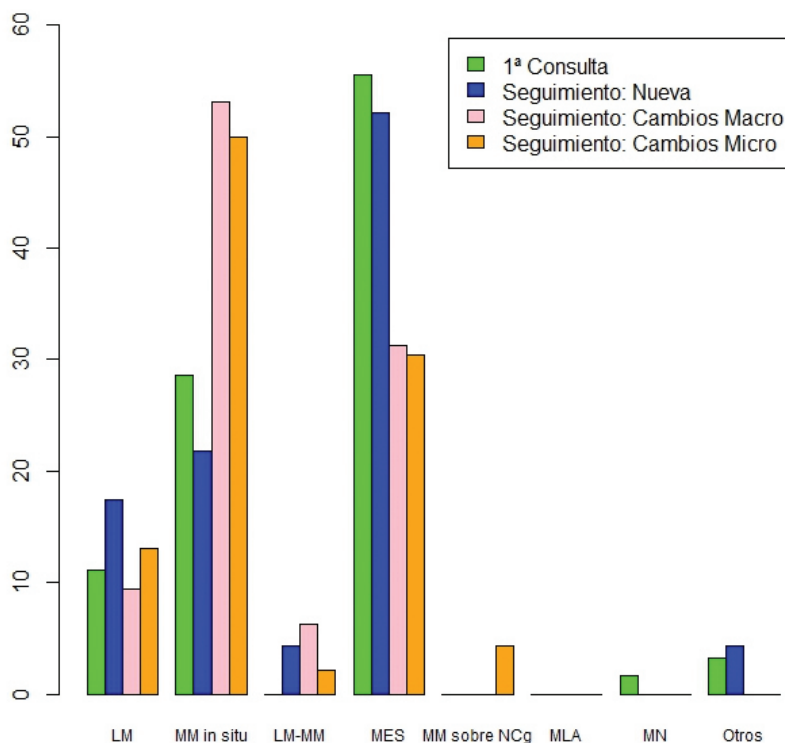


**Gráficas 33 y 34.-** Espesor de Breslow de los MM detectados en CLP según las condiciones que motivaron su extirpación ( $p = 0.02$ ) y por intervalos (porcentaje) (significación estadística indeterminada). Aun siendo muy finos, los MM detectados durante el seguimiento por cambios macro o microscópicos son significativamente más finos que los de primera consulta. Nótese en la gráfica de la derecha que los MM con Breslow  $>1$  mm son eventos excepcionales en todos los grupos; en concreto, no hubo ningún caso registrado entre aquellos MM diagnosticados por cambios microscópicos exclusivos

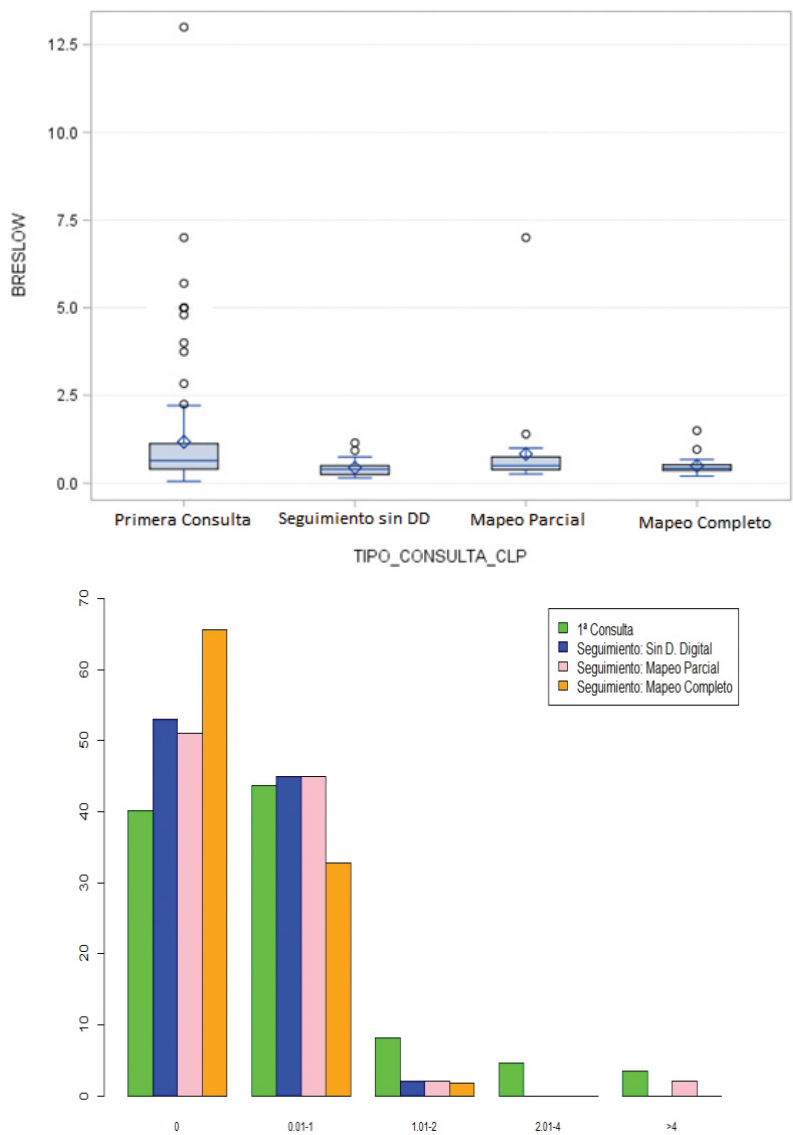


**Gráfica 35 y 36.-** Tamaño de los MM detectados en CLP según las condiciones que motivaron su extirpación ( $p < .0001$ ) y por intervalos (porcentaje) (significación estadística indeterminada). Las lesiones detectadas como nuevas durante el seguimiento son las más pequeñas

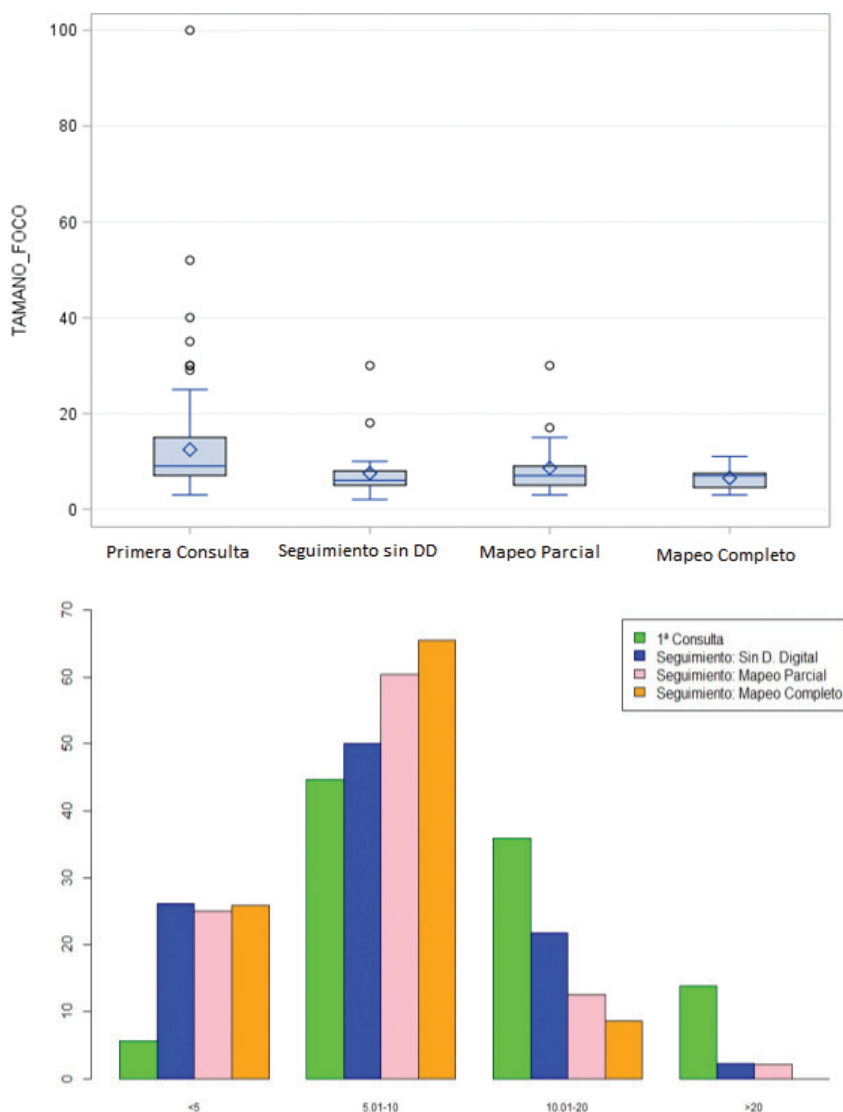




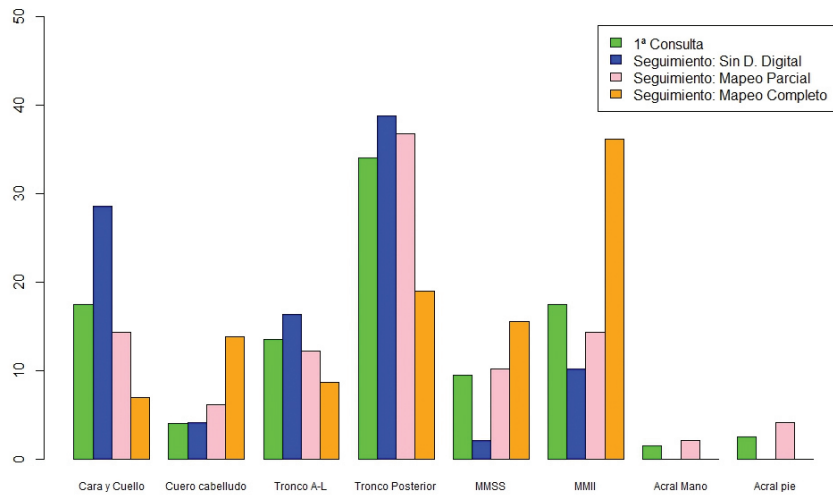
**Gráfica 37.-** Tipo histológico de los MM de CLP en función de las condiciones que motivaron su extirpación. Los MM detectados en seguimiento por cambios macro y microscópicos durante el seguimiento son de tipo MiS en la mitad de los casos. No hubo melanomas nodulares bajo cualquier forma de seguimiento



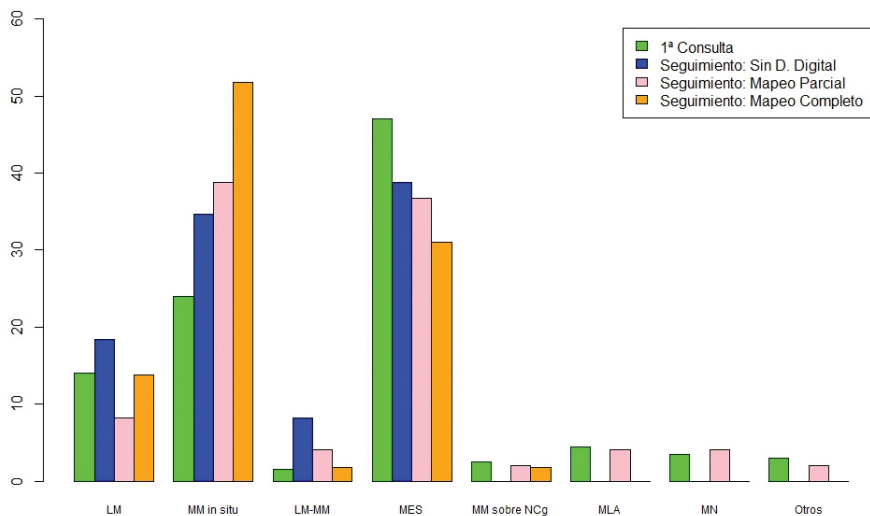
**Gráficas 38 y 39.-** Espesor de Breslow (MM invasores) ( $p = 0.0001$ ) y por intervalos (porcentaje) de los MM detectados en CLP según el tipo de consulta al diagnóstico (significación indeterminada). Véase un Breslow medio superior en primera consulta en comparación con el seguimiento sin DD o mapeo completo. En general, se detectan MM muy finos, con escasa representación de tumores con Breslow  $>1$  mm en seguimiento



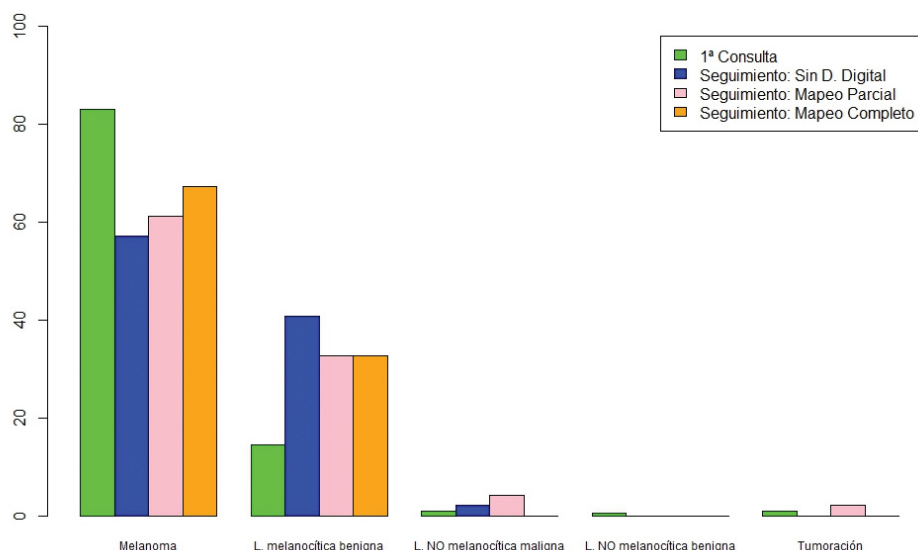
**Gráficas 40 y 41.-** Tamaño de los MM detectados en CLP según el tipo de consulta al diagnóstico y por intervalos (porcentaje) ( $p < .0001$ ). Los MM detectados en seguimiento son notablemente más pequeños, con mayor proporción de MM menores de 5 mm de diámetro



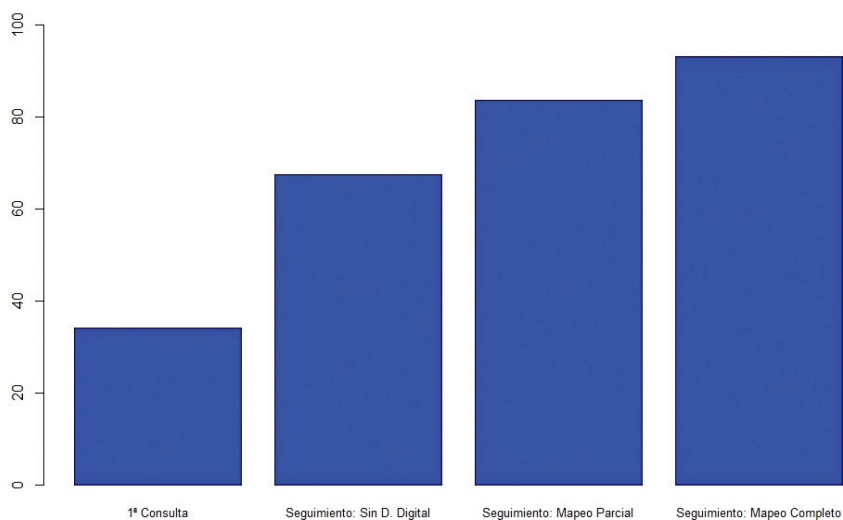
**Gráfica 42.-** Localización de los MM de CLP en función del tipo de consulta al diagnóstico (significación indeterminada). Los MMII y el cuero cabelludo se asocian más frecuentemente a MM diagnosticados en mapeo completo



**Gráfica 43.-** Tipo histológico de los MM de CLP en función del tipo de consulta al diagnóstico. El MiS es el tipo histológico más frecuente en los MM diagnosticados en mapeo parcial o completo y el MES en los MM objetivados en primera consulta y seguimiento sin DD. Son excepcionales los MN, especialmente en cualquier forma de seguimiento



**Gráfica 44.-** Diagnóstico clínico de presunción de los MM de CLP según el tipo de consulta al diagnóstico. En caso de sospecharse otro diagnóstico antes de la extirpación en los MM de seguimiento (más finos y pequeños), éste es el de lesión melanocítica benigna (en un 30-40% de los casos)



**Gráfica 45.-** Proporción de MM no advertidos por el paciente en cada tipo de consulta al diagnóstico en CLP ( $p < .0001$ ). Los MM diagnosticados en mapeo parcial y completo representan la mayor parte de MM detectados en CLP



## **9. ANEXO III (FIGURAS)**







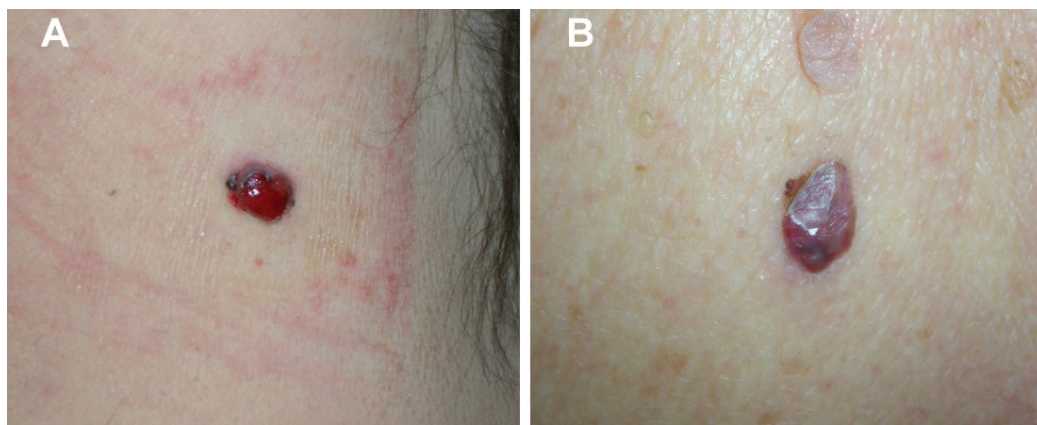
**Figura 1.** Ejemplo de paciente con múltiples nevos atípicos



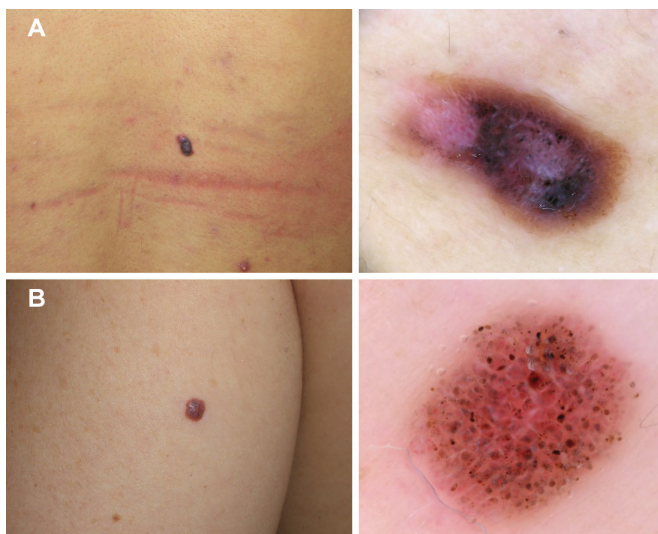
**Figura 2.-** Principales tipos clinicopatológicos de melanoma: A y B) Melanoma de extensión superficial (y detalle) C) Melanoma nodular D) Léntigo maligno que ya ha evolucionado a su forma invasiva (Léntigo maligno melanoma) E) Melanoma lentiginoso acral



**Figura 3.-** Melanoma sobre nevus congénito localizado en pie en varón de 31 años



**Figura 4.-** Los melanomas amelanóticos pueden simular diferentes tipos de lesiones benignas y malignas. La Figura A corresponde a un melanoma amelanótico, pero la Figura B corresponde sin embargo a un carcinoma basocelular

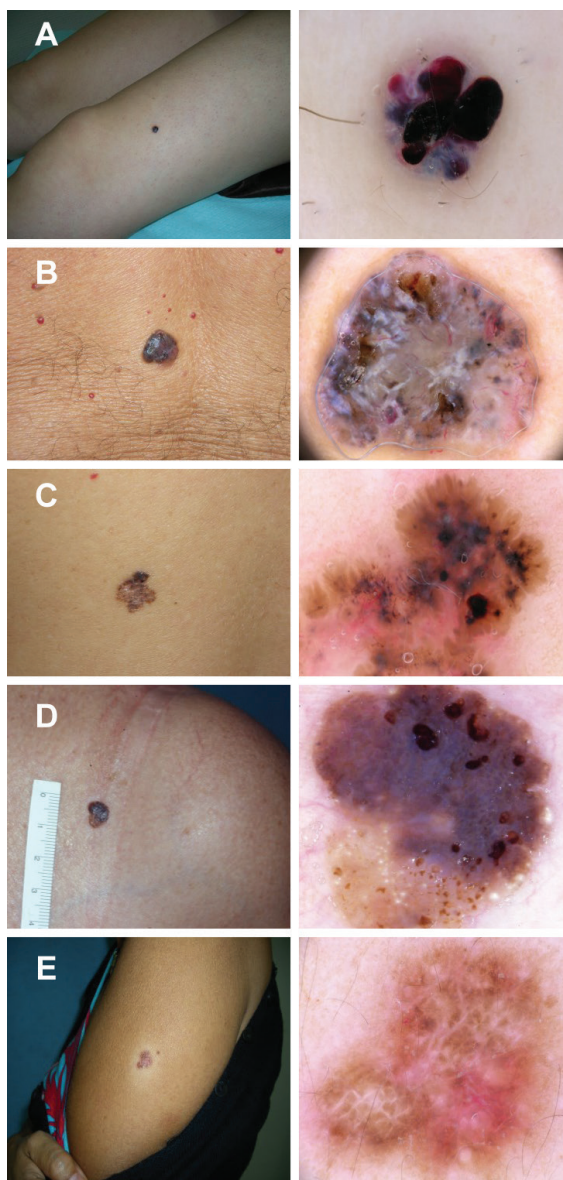


**Figura 5.-** Imágenes clínicas y dermatoscópicas de nevos de Spitz

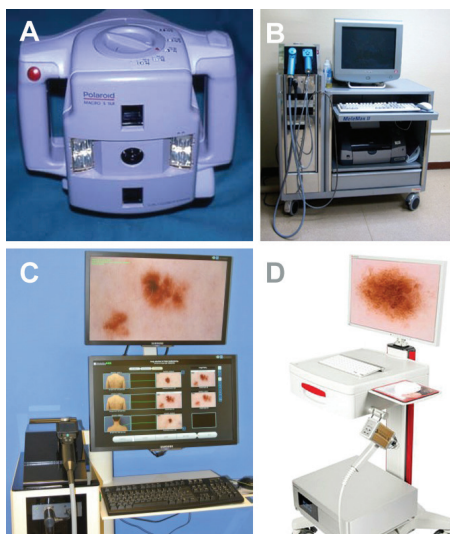


**Figura 6.-** Imágenes de diversos dermatoscopios de mano y sistemas fotográficos que actualmente utilizamos en nuestras consultas para evaluación y toma de imágenes de lesiones pigmentadas





**Figura 7.-** Imágenes clínicas y dermatoscópicas de lesiones no melanocíticas. A) Angioqueratoma, con lagunas rojo-violáceas en EPL B y C) Carcinomas basocelulares que muestran en EPL ulceración, telangiectasias arboriformes, glóbulos y nidos azul- grises (Figura B), áreas en hoja de arce y estructuras en rueda de carro (Figura C) D) Queratosis seborreica, con pseudoquistes de millium y tapones córneos en EPL E) Área reticulada blanquecina central y retículo marrónáceo periférico sugestivos de dermatofibroma



**Figura 8.-** Dispositivos para seguimiento fotográfico de lesiones melanocíticas, desde la clásica Polaroid® (Figura A), que utilizábamos en los inicios, hasta los sistemas de dermatoscopia digital, como MoleMax II® (Figura B), MoleMax HD® (Figura C) o Fotofinder® (Figura D)



**Figura 9.-** Melanomas localizados en tronco posterior en varones de nuestro estudio



**Figura 10.-** Melanomas localizados en miembros inferiores en mujeres de nuestro estudio

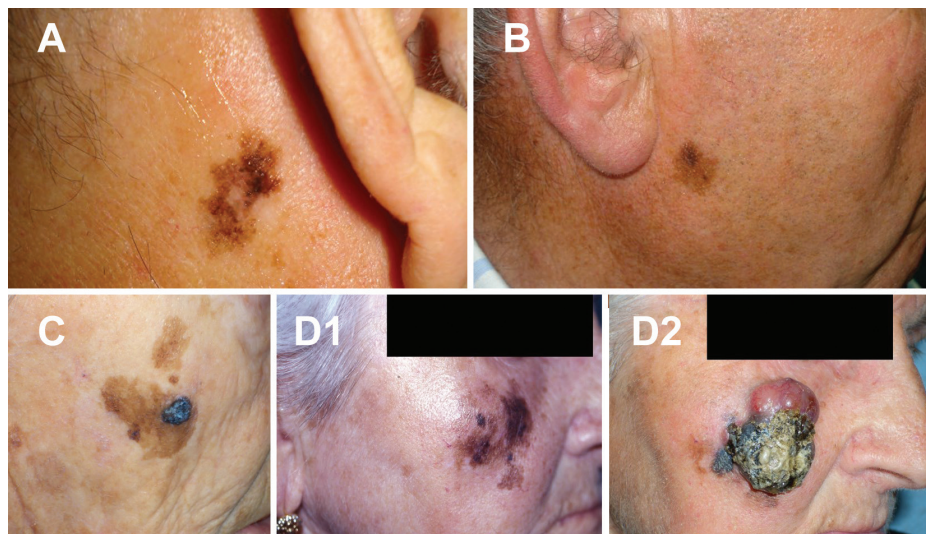


**Figura 11.-** Ejemplos de melanomas situados en tronco anterior y posterior acontecidos en mujeres



**Figura 12.-** Pacientes de edad avanzada con melanomas de gran tamaño y/o gruesos. El sangrado fue el síntoma que motivó la consulta al médico en muchos casos



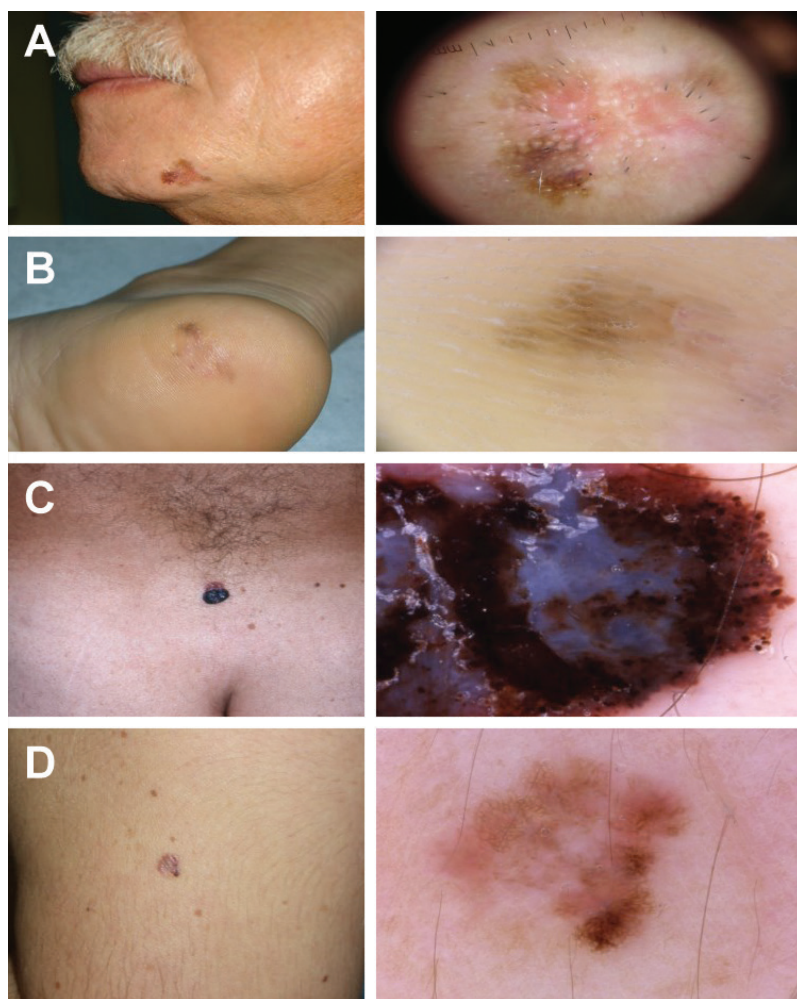


**Figura 13.-** Melanomas tipo léntigo maligno en pacientes de edad avanzada, en cara y cuello. El curso suele ser prolongado en muchos casos antes de evolucionar a su forma invasiva (Figuras C y D). En concreto, la última paciente (Figura D) rechazó cualquier forma de tratamiento en la consulta inicial (D1); cuando volvió a consultar 2 años después (D2) la lesión había evolucionado hacia una forma nodular, costrosa y sangrante, que fue rápidamente remitida para tratamiento quirúrgico.



**Figura 14.-** Melanomas nodulares intensamente pigmentados o amelanóticos en pacientes de edad avanzada





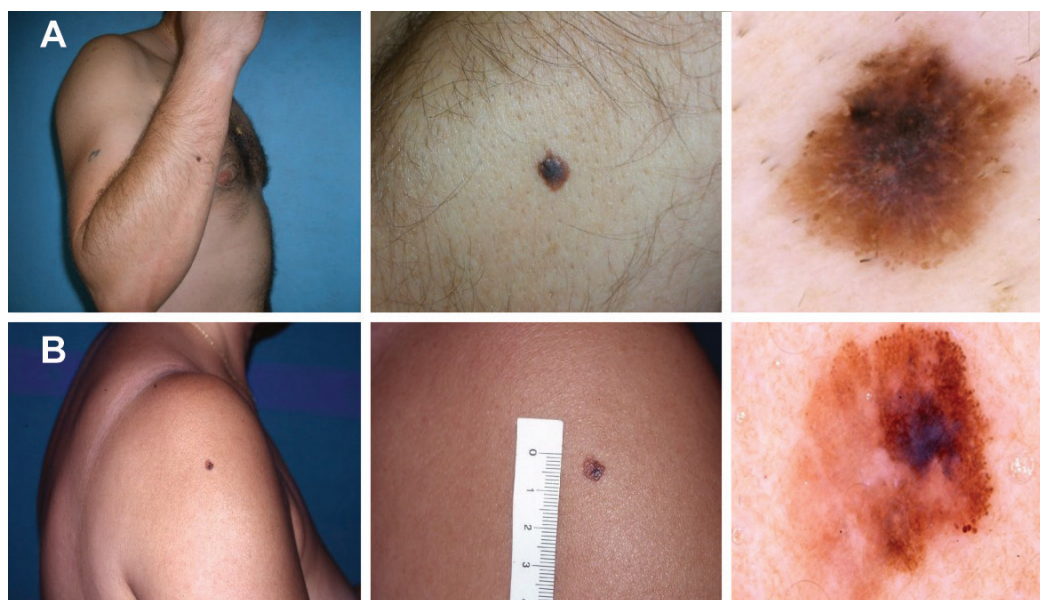
**Figura 15.-** Ejemplos de melanomas orientados al inicio como lesiones no melanocíticas. A) Léntigo maligno interpretado como lentigo actínico y tratado con crioterapia. En EPL se visualiza pigmentación perifolicular asimétrica y área eritematosa desestructurada B) Melanoma lentiginoso acral tratado con crioterapia por sospecha de verruga plantar en mujer de 40 años. La EPL muestra patrón paralelo a la cresta C) Melanoma de extensión superficial (Breslow 2.84 mm) interpretado inicialmente como queratosis seborreica pigmentada, motivo por el cual fue tratado con crioterapia. La dermatoscopia muestra velo azul-gris, glóbulos periféricos y pseudópodos E) Melanoma invasor fino de espesor inferior a 1 mm en brazo de mujer de 40 años orientado como carcinoma basocelular superficial. La dermatoscopia muestra asimetría, retículo prominente en sector inferior y área eritematosa con sutil tonalidad gris.



**Figura 16.-** Melanoma grueso de varios centímetros de diámetro diagnosticado en Atención Primaria. El retículo prominente, junto con un área de regresión extensa con apreciación de crisálidas, son claramente sugestivos de este tumor



**Figura 17.-** Melanoma fino diagnosticado en el ámbito de la dermatología general. Dermatoscópicamente llama la atención la asimetría y el retículo prominente más pigmentado en el sector superior de la lesión



**Figura 18.-** Melanomas diagnosticados en CLP que pasaron inadvertidos en otros ámbitos. A) Varón de 43 años con lesión pigmentada de pequeño tamaño en antebrazo derecho, enviada a CLP con juicio clínico de nevus atípico. En la primera valoración se decidió la extirpación de la lesión, debido a la visualización de glóbulos periféricos irregulares, velo azul gris en el sector central junto con tenues estriaciones blanquecinas. El estudio histológico puso de manifiesto que se trataba de un melanoma in situ B) Mujer de 47 años con lesión discrómica en hombro izquierdo, valorada previamente por dos dermatólogos con diagnóstico de nevus atípico. Se remitió a CLP para valoración y seguimiento, pero la dermatoscopia mostraba diversos datos (asimetría en dos ejes, glóbulos periféricos asimétricos, velo azul gris central y área rojo-lechosa) que hicieron sospechar en una primera valoración melanoma. El diagnóstico definitivo tras su extirpación fue melanoma extensión superficial (Breslow 0.5 mm).

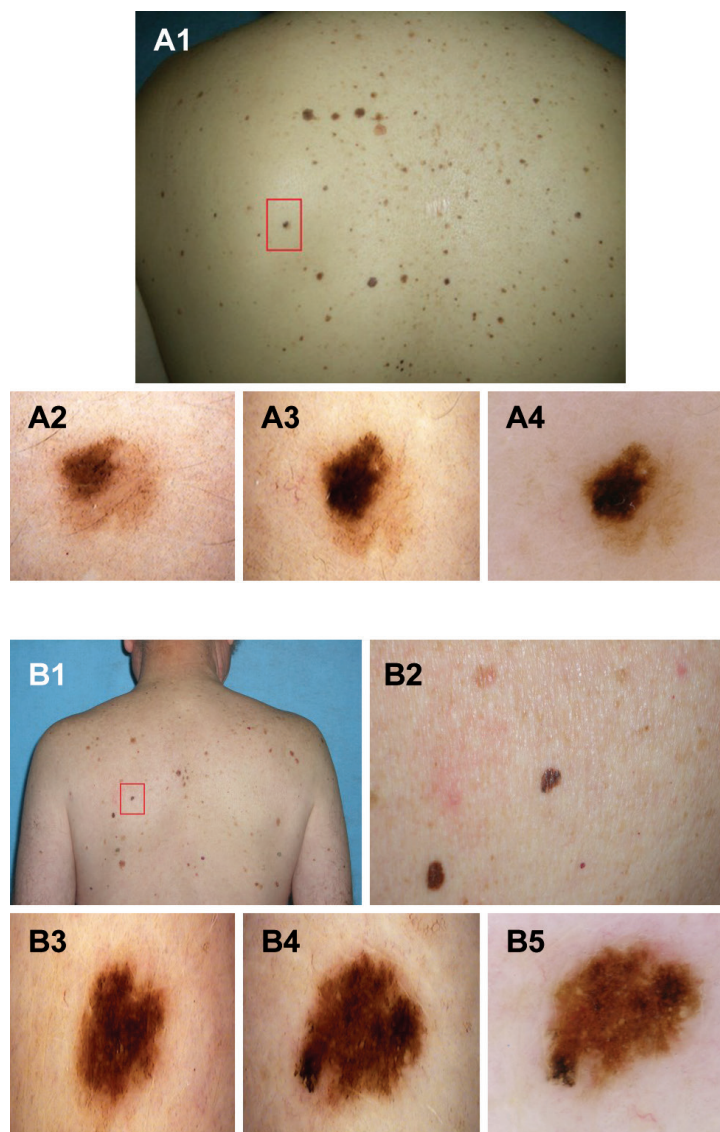


**Figura 19.-** Melanomas diagnosticados en primera consulta a CLP correspondientes a pacientes remitidos para valoración de múltiples nevos melanocíticos. A) Paciente de 38 años con lesión palpable en espalda, con dermatoscopia peculiar a base de vasos arboriformes gruesos y estructuras amarillentas a lo largo de toda la lesión. El estudio histológico reveló un melanoma nodular (Breslow 2.25 mm) B) Melanoma in situ de pequeño tamaño en brazo, con asimetría y retículo prominente en varios sectores de la lesión C) Melanoma de extensión superficial (Breslow 0.55 mm) en espalda. Llama la atención los puntos azul-grisáceos en el sector superior y los glóbulos periféricos asimétricos

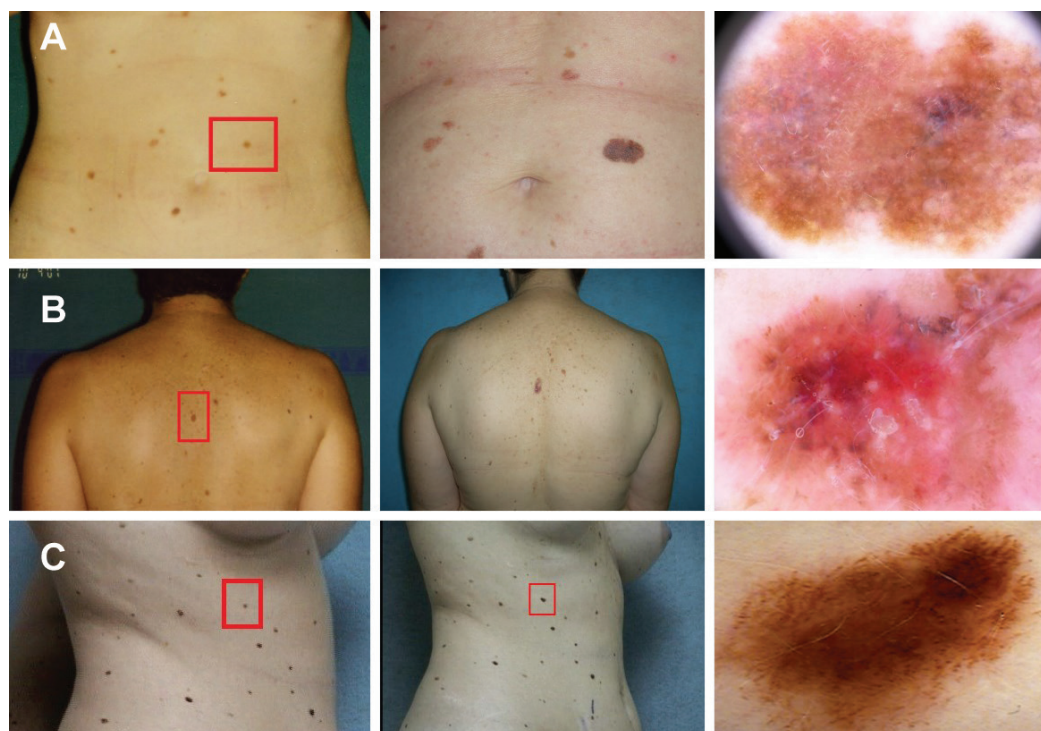


**Figura 20.-** Paciente joven en seguimiento en CLP con fotos Polaroid® por múltiples nevos melanocíticos. En una de sus visitas se apreció oscurecimiento macroscópico de la lesión, apreciándose en dermatoscopia asimetría, retículo pigmentado prominente y coloración azul-grisácea central. El diagnóstico histológico fue de melanoma de extensión superficial (Breslow 0.22 mm)

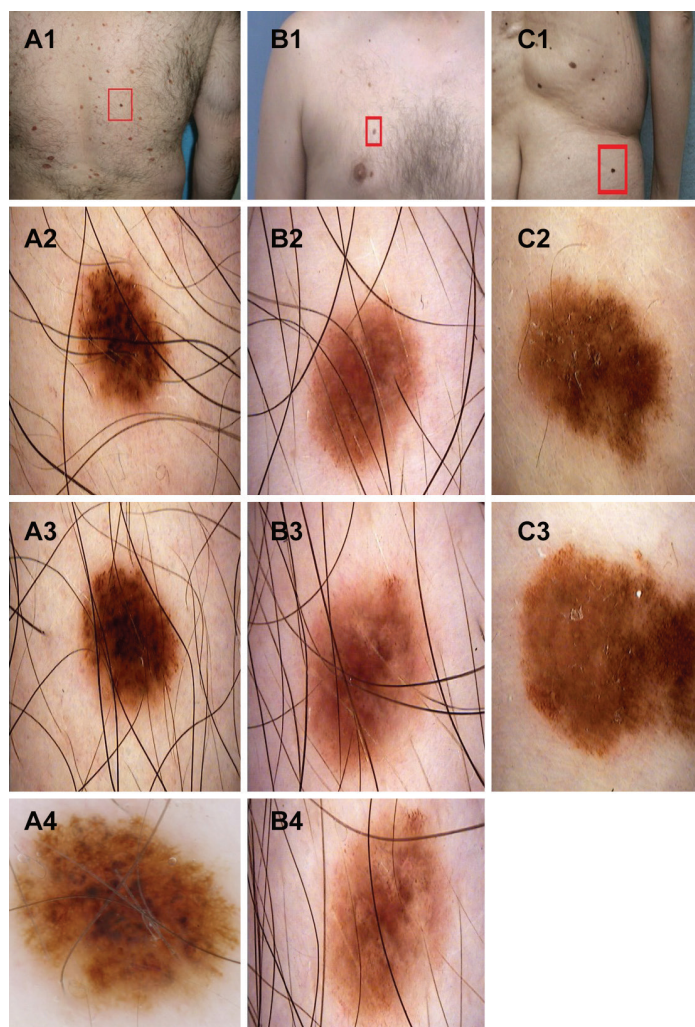




**Figura 21.-** Ejemplo de dos lesiones melanocíticas que experimentaron cambios atípicos en EPL que obligaron a su extirpación para estudio histológico (A1 y B1-2, fotos macroscópicas y detalle; A2 y B3, fotos dermatoscópicas basales; A3 y B4, fotos dermatoscópicas de seguimiento; A4 y B5, fotos dermatoscópicas de alta calidad de la misma visita que A3 y B4). A) Lesión extirpada por cambios focales a expensas de ganancia de pigmento B) Lesión extirpada en varón de 55 años por crecimiento y aparición de foco excéntrico de pigmento. El resultado histológico de ambas lesiones no fue de melanoma, sino de nevus displásico, pero los cambios referidos justifican plenamente la extirpación de las mismas

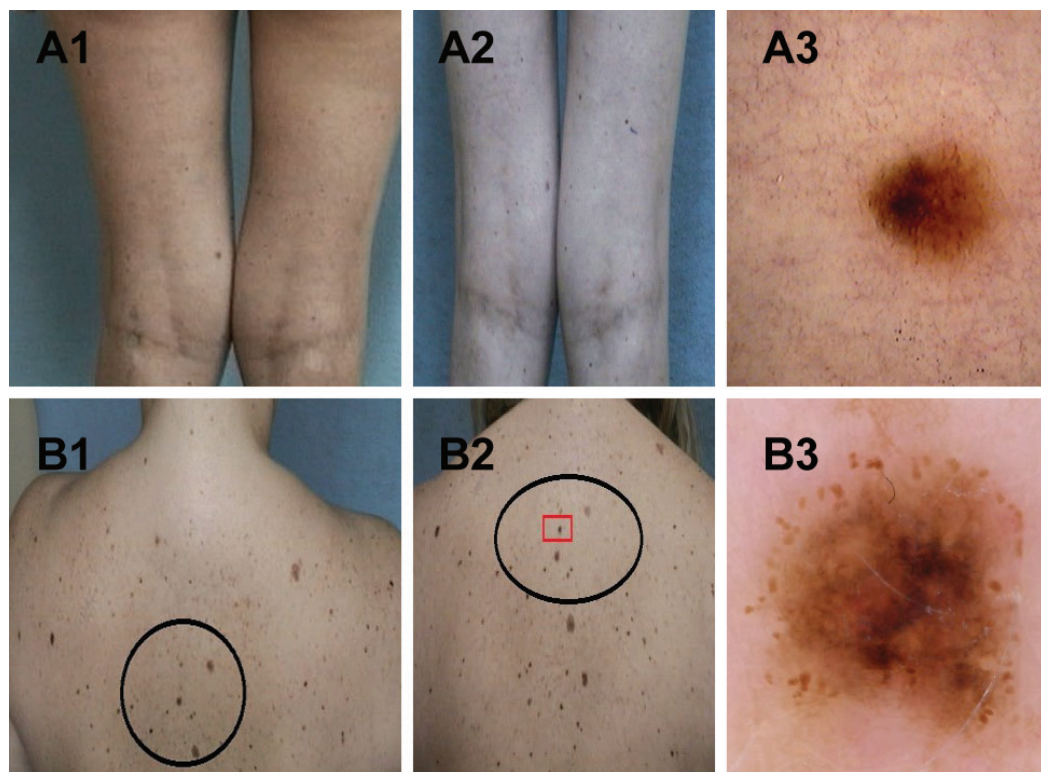


**Figura 22.-** Melanomas extirpados por cambios macroscópicos producidos durante el seguimiento en CLP. A) Paciente en seguimiento que se demoró diez años en acudir a nuevo control de sus nevos melanocíticos. Se aprecia claro crecimiento macroscópico y visualización con EPL de focos con regresión gris y áreas con incipiente retículo negativo y/o tenues crisálidas, diagnóstico todo ello de melanoma B) Nuevamente esta paciente también se demoró mucho en acudir a consulta para seguimiento (8 años), objetivándose crecimiento de la lesión señalada en espalda, que histológicamente correspondía a un melanoma sobre nevus congénito (Breslow 0.8 mm). La dermatoscopia muestra pseudópodos / proyecciones periféricas, eritema y focos de regresión gris C) Melanoma de extensión superficial (Breslow 0.55 mm) detectado por crecimiento macroscópico y ligera ganancia de pigmento en cuestión de meses. La dermatoscopia (retículo prominente más acentuado en el sector superior y lateral izquierdo) no resulta tan llamativa como en los casos previos comentados



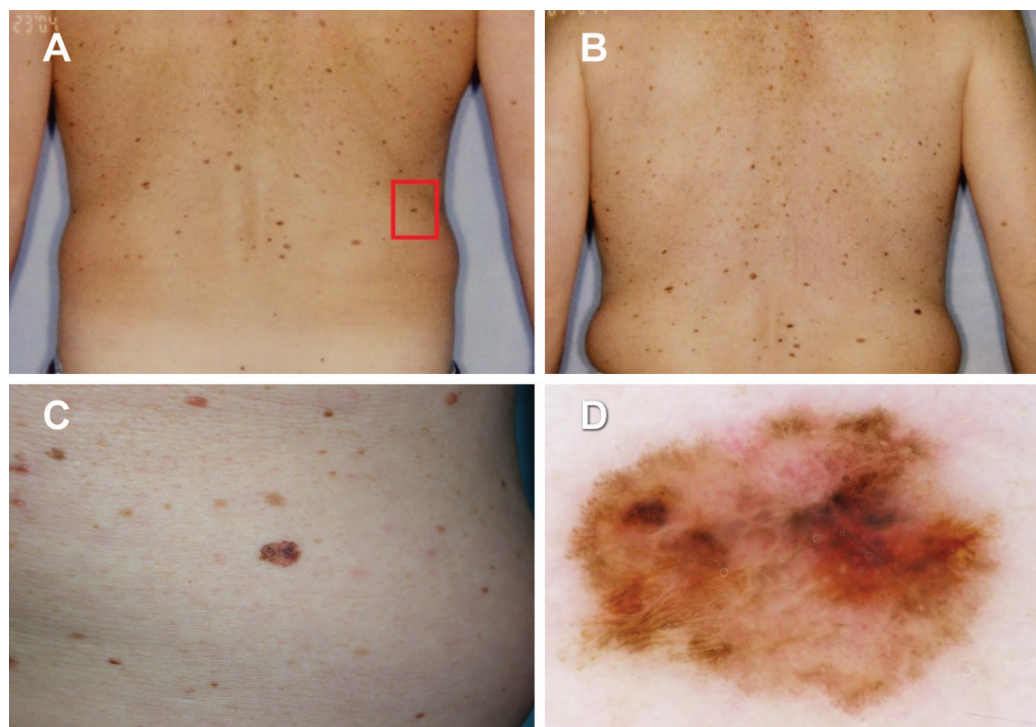
**Figura 23.-** Melanomas detectados por cambios microscópicos a lo largo del seguimiento en CLP. A) Melanoma in situ detectado por mínimo crecimiento microscópico y visualización de tenues glóbulos periféricos asimétricos. En la Figura A4 (imagen de alta calidad tomada en el mismo momento que A3) se aprecian incluso proyecciones radiales en algún foco B) Melanoma de extensión superficial (Breslow 0.3 mm) en región pectoral, diagnosticado en seguimiento al producirse ligero crecimiento, desarrollo de tonalidad grisácea sutil central y cambios focales en el sector superior a expensas de retículo más prominente que en el resto de la lesión (Figura B3 y B4 (imagen de alta calidad), tomadas en el mismo momento previa a la extirpación de la lesión) C) Melanoma in situ extirpado por crecimiento acusado sin apenas cambios estructurales ni estructuras particularmente problemáticas en zona glútea en varón de 56 años





**Figura 24.-** Melanomas detectados como nuevos en el seguimiento. A) Pequeña lesión nueva en cara posterior de muslo derecho con sector más pigmentado y asimetría en un eje. El estudio histológico evidenció un melanoma in situ B) Lesión pigmentada nueva en región dorsal, con patrón globular periférico prominente y ligeramente irregular, además de tenue tonalidad gris central, correspondiendo a un melanoma de extensión superficial (Breslow 0.4 mm)





**Figura 25.-** Utilidad del seguimiento con fotos Polaroid®. Paciente en seguimiento con fotos Polaroid® en el año 2004. En un intervalo de 1.5 años (tiempo que tardó en volver el paciente pese a habersele indicado una revisión en un plazo de tiempo inferior) se apreció crecimiento y oscurecimiento de la lesión lumbar señalada. La dermatoscopia es altamente sugestiva de melanoma (asimetría en dos ejes, retículo prominente, pseudópodos, puntos azul grises, área eritematosa, vascularización polimorfa). El diagnóstico fue de melanoma de extensión superficial (Breslow 1.4 mm)



**Figura 26.-** Melanomas diagnosticados en primer mapeo completo que dada la sutileza de los hallazgos que presentaban, fácilmente hubieran pasado desapercibidos en una exploración rápida. A) Melanoma in situ en espalda de pequeño tamaño, con asimetría marcada en un eje, tenue eritema en parte de la lesión y sector despigmentado B) Melanoma in situ en muslo con asimetría en un eje e incipiente retículo negativo

## **10. BIBLIOGRAFÍA**



1. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014 Jan;170(1):11–9.
2. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res*. 2012 Apr;22(2):114–22.
3. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2014;383(9919):816–827.
4. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239–71.
5. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):599.e1-599.e12.
6. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JWW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):481–8.
7. Diffey BL. The future incidence of cutaneous melanoma within the UK. *Br J Dermatol*. 2004 Oct;151(4):868–72.
8. A Snapshot of Melanoma [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/melanoma>
9. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008 Jul;44(10):1345–89.

10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
11. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1124–30.
12. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Nov;104(9):789–99.
13. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Borràs J, Clèries R, Ribes J, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep;24(9):1083–8.
14. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Feb;101(1):39–46.
15. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May;107(4):318–28.
16. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11–30.
17. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep 5.

18. *Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. Eur J Dermatol. 2003 Feb;13(1):72–5.*
19. *Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer. 2000 Sep 15;89(6):1269–78.*
20. *Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. Br J Dermatol. 2005 May;152(5):997–1000.*
21. *Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. Int J Cancer. 2008 Feb 15;122(4):905–8.*
22. *Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol. 2009 Jul;129(7):1666–74.*
23. *Hollestein LM, van den Akker Sa. W, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):524–30.*
24. *Murray CS, Stockton DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. Br J Dermatol. 2005 Jan;152(1):104–9.*
25. *Eide MJ, Weinstock MA, Clark MA. Demographic and socioeconomic predictors of melanoma prognosis in the United States. J Health Care Poor Underserved. 2009 Feb;20(1):227–45.*

26. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, Hernandez C, Kundu RV, Chiu M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):748–62.
27. Marks R. The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:113–21.
28. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre M-F, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1719–20.
29. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin*. 2012 Jul;30(3):355–61.
30. Purdue MP, Freeman LEB, Anderson WF, Tucker MA. Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among US Caucasian young adults. *J Invest Dermatol*. 2008 Dec;128(12):2905–8.
31. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2401–6.
32. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013 Jan;26(1):128–35.
33. Watson M, Johnson CJ, Chen VW, Thomas CC, Weir HK, Sherman R, et al. Melanoma surveillance in the United States: overview of methods. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S6-16.
34. Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):771–7.



35. Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1006–10.
36. Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartralot R, Bel S, et al. Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: effect of prevention or consequence of immigration? *Acta Derm Venereol*. 2015 Apr;95(4):422–6.
37. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2005;365(9460):687–701.
38. Miller AJ, Mihm Jr MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(1):51–65.
39. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040–59.
40. Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev*. 2012 Jun 1;26(11):1131–55.
41. Soufir N, Ollivaud L, Bertrand G, Lacapère J-J, Descamps V, Vitoux D, et al. A French CDK4-positive melanoma family with a co-inherited EDNRB mutation. *J Dermatol Sci*. 2007 Apr;46(1):61–4.
42. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*. 2011 Oct 19;480(7375):94–8.
43. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008 Jun 15;122(12):2753–60.
44. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013 Jan 15;132(2):385–400.

45. Autier P, Koechlin A, Boniol M. *The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. Eur J Cancer.* 2015 May;51(7):869–78.
46. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. J Natl Cancer Inst.* 2003 Jun 4;95(11):806–12.
47. Liu W, Kelly JW, Trivett M, Murray WK, Dowling JP, Wolfe R, et al. *Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. J Invest Dermatol.* 2007 Apr;127(4):900–5.
48. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. *Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1239–46.
49. Veierød MB, Adami H-O, Lund E, Armstrong BK, Weiderpass E. *Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jan;19(1):111–20.
50. Autier P, Doré J-F, Eggermont AMM, Coebergh JW. *Epidemiological evidence that UVA radiation is involved in the genesis of cutaneous melanoma. Curr Opin Oncol.* 2011 Mar;23(2):189–96.
51. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. *Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):257–63.
52. Disse M, Reich H, Lee PK, Schram SS. *A Review of the Association Between Parkinson Disease and Malignant Melanoma. Dermatol Surg.* 2016 Feb;42(2):141–6.

53. Liu J, Shen B, Shi M, Cai J. Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study. *PloS One*. 2016;11(1):e0147056.
54. Hu H, Xie Y, Yang G, Jian C, Deng Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;23(1):62–8.
55. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969 Mar;29(3):705–27.
56. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology (Phila)*. 1970 Apr;2(2):85–98.
57. MacKie RM. Malignant melanoma: clinical variants and prognostic indicators. *Clin Exp Dermatol*. 2000 Sep;25(6):471–5.
58. Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):288–99.
59. Hurt MA. Types of melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):1059–60.
60. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligno. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Nov;104(9):757–75.
61. Cockerell CJ. The pathology of melanoma. *Dermatol Clin*. 2012 Jul;30(3):445–68.
62. Lin MJ, Mar V, McLean C, Wolfe R, Kelly JW. Diagnostic accuracy of malignant melanoma according to subtype. *Australas J Dermatol*. 2014 Feb;55(1):35–42.

63. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Darvishian F, Shapiro RL, Berman RS, et al. Changes in the presentation of nodular and superficial spreading melanomas over 35 years. *Cancer*. 2008 Dec 15;113(12):3341–8.
64. Singh P, Kim HJ, Schwartz RA. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. *Melanoma Res*. 2016 Aug;26(4):395–400.
65. Weedon D, Strutton G, Rubin AI. *Weedon's skin pathology*. 3. ed., repr. Great Britain: Churchill Livingstone; 2011. 1041 p.
66. Shaikh WR, Xiong M, Weinstock MA. The contribution of nodular subtype to melanoma mortality in the United States, 1978 to 2007. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):30–6.
67. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, Brooks DR, Aitken J, Youl PH, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based cancer registry in Queensland Australia. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1318–27.
68. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna : prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(3):151–64.
69. Shiau CJ, Thompson JF, Scolyer RA. Controversies and evolving concepts in the diagnosis, classification and management of lentigo maligna. *Expert Rev Dermatol*. 2013 Apr;8(2):195–214.
70. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/ lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 2006 Apr;32(4):493–504.
71. Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):1013–20.

72. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnis C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149 Suppl 66:66–70.
73. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):50–6.
74. Swan MC, Hudson DA. Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Res*. 2003 Aug;13(4):415–9.
75. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*. 2006 Sep;155(3):561–9.
76. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):311–8.
77. Ito T, Wada M, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Hagihara A, et al. Acral lentiginous melanoma: who benefits from sentinel lymph node biopsy? *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):71–7.
78. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):727–39.
79. MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K, et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. The Scottish Melanoma Group. *BMJ*. 1997 Nov 1;315(7116):1117–21.

80. Oliveira A, Arzberger E, Massone C, Carrera C, Zalaudek I. Verrucous melanoma simulating melanoacanthoma: Dermoscopic, reflectance confocal microscopic and high-definition optical coherence tomography presentation of a rare melanoma variant. *Australas J Dermatol*. 2016 Feb;57(1):72–3.
81. Stefanaki C, Stefanaki K, Chardalias L, Soura E, Stratigos A. Differential diagnosis of Spitzoid melanocytic neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1269–77.
82. Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol*. 2015 Jun;33(3):368–86.
83. Gerami P, Busam KJ. Cytogenetic and mutational analyses of melanocytic tumors. *Dermatol Clin*. 2012 Oct;30(4):555–566, v.
84. Sullivan RJ, Fisher DE. Understanding the biology of melanoma and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Jun;28(3):437–53.
85. McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):499–506.
86. Siroy AE, Boland GM, Milton DR, Roszik J, Frankian S, Malke J, et al. Beyond BRAF(V600): clinical mutation panel testing by next-generation sequencing in advanced melanoma. *J Invest Dermatol*. 2015 Feb;135(2):508–15.
87. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011 Oct;24(5):879–97.
88. Mohr P, Birgersson U, Berking C, Henderson C, Trefzer U, Kemeny L, et al. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*. 2013 May;19(2):75–83.

89. Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. *Am J Surg Pathol*. 2003 Sep;27(9):1278–83.
90. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):191–205.
91. Adler MJ, White CR. Amelanotic malignant melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Jun;16(2):122–30.
92. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA, Marghoob A, Braun R, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008 Sep;144(9):1120–7.
93. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May;48(5):694–701.
94. Bauer J, Bastian BC. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool. *Dermatol Ther*. 2006 Feb;19(1):40–9.
95. Kashani-Sabet M. Molecular markers in melanoma. *Br J Dermatol*. 2014 Jan;170(1):31–5.
96. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol*. 2000 Sep;157(3):967–72.
97. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
98. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint



- Committee on Cancer melanoma staging database. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2199–205.*
99. *Bartlett EK, Karakousis GC. Current staging and prognostic factors in melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Apr;24(2):215–27.*
  100. *Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. Dermatol Clin. 2012 Jul;30(3):469–85.*
  101. *Piris A, Lobo AC, Duncan LM. Melanoma staging: where are we now? Dermatol Clin. 2012 Oct;30(4):581–592, v.*
  102. *Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. J Surg Oncol. 2011 Sep;104(4):379–85.*
  103. *Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A, et al. Melanoma. J Natl Compr Cancer Netw. 2012 Mar;10(3):366–400.*
  104. *Thomas L. Dermoscopy for melanoma: don't forget to take a photo. Br J Dermatol. 2015 May;172(5):1182–3.*
  105. *Sladden M, Zagarella S, Popescu C, Bigby M. No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I final report. Br J Dermatol. 2015 Mar;172(3):566–71.*
  106. *van Akkooi ACJ. Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: staging or therapeutic? Controversy continues despite final results of MSLT-I. Melanoma Res. 2014 Aug;24(4):291–4.*
  107. *Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2014 Feb 13;370(7):599–609.*



108. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355(13):1307–17.
109. Krathen M. Malignant Melanoma: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2012 Mar;31(1):45–9.
110. Gimotty PA, Guerry D. Prognostication in thin cutaneous melanomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Dec;134(12):1758–63.
111. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008 Apr 15;112(8):1795–804.
112. Lyth J, Eriksson H, Hansson J, Ingvar C, Jansson M, Lapins J, et al. Trends in cutaneous malignant melanoma in Sweden 1997-2011: thinner tumours and improved survival among men. *Br J Dermatol*. 2015 Mar;172(3):700–6.
113. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):719–26.
114. Tellez A, Rueda S, Conic RZ, Powers K, Galdyn I, Mesinkovska NA, et al. Risk factors and outcomes of cutaneous melanoma in women less than 50 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):731–8.
115. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong S-J, Ding S, McMasters KM, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1075–81.
116. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):3961–8.

117. *Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? Ann Surg Oncol. 2013 Sep;20(9):3089–97.*
118. *Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. J Clin Oncol. 2010 May 10;28(14):2452–9.*
119. *Cintolo JA, Gimotty P, Blair A, Guerry D, Elder DE, Hammond R, et al. Local immune response predicts survival in patients with thick (t4) melanomas. Ann Surg Oncol. 2013 Oct;20(11):3610–7.*
120. *Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. J Am Acad Dermatol. 2012 Mar;66(3):438–44.*
121. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cited 2017 Apr 17]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)*
122. *Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):184–92.*
123. *Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. Am J Dermatopathol. 2014 May;36(5):363–79.*
124. *Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. Cancer. 2015 Dec 1;121(23):4108–23.*
125. *Balch CM, Soong S-J, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin. 2004 Jun;54(3):131-149-184.*

126. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. *NRAS* mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014–23.
127. Barbour AP, Tang YH, Armour N, Dutton-Regester K, Krause L, Loffler KA, et al. *BRAF* mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: implications for melanoma staging and adjuvant therapy. *Eur J Cancer*. 2014 Oct;50(15):2668–76.
128. Picard M, Pham Dang N, D’Incan M, Mansard S, Dechelotte P, Pereira B, et al. Is *BRAF* a prognostic factor in stage III skin melanoma? A retrospective study of 72 patients after positive sentinel lymph node dissection. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):108–14.
129. Gerami P, Cook RW, Russell MC, Wilkinson J, Amaria RN, Gonzalez R, et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):780–785.e3.
130. Sánchez-Sánchez R, Serrano-Falcón C, Rebollo Aguirre AC. Diagnostic imaging in dermatology: utility of PET-CT in cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Feb;106(1):29–34.
131. Ferrándiz L, Silla-Prósper M, García-de-la-Oliva A, Mendonça FM, Ojeda-Vila T, Moreno-Ramírez D. Yield of Computed Tomography at Baseline Staging of Melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Feb;107(1):55–61.
132. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-132.
133. Macbeth F, Newton-Bishop J, O’Connell S, Hawkins JE, Guideline Development Group. Melanoma: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015 Jul 29;351:h3708.

134. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol*. 2014 Jan;170(1):20–30.
135. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2375–90.
136. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JLG, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):1030–5.
137. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Mar;101(2):129–42.
138. Botella Estrada R, Escutia Muñoz B. Staging and follow-up of patients with melanoma: which tests for which patients? *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Aug;105(6):531–4.
139. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20 Suppl 6:vi22-29.
140. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2016 Apr;14(4):450–73.
141. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Jul 12;372(9633):117–26.

142. Eggermont AM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1189–96.
143. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*. 2012 Jan;48(2):218–25.
144. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):522–30.
145. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527–34.
146. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1825–36.
147. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1118–25.
148. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2105–16.
149. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.

150. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2016 Aug;14(8):945–58.
151. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507–16.
152. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358–65.
153. Shi H, Moriceau G, Kong X, Lee M-K, Lee H, Koya RC, et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun*. 2012 Mar 6;3:724.
154. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207–15.
155. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877–88.
156. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):444–51.
157. Beaver JA, Theoret MR, Mushti S, He K, Libeg M, Goldberg K, et al. FDA Approval of Nivolumab for the First-Line Treatment of Patients with BRAFV600 Wild-Type Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 10.

158. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1600–9.
159. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):134–44.
160. Hazarika M, Chuk MK, Theoret MR, Mushti S, He K, Weis SL, et al. U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 13;
161. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020–30.
162. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455–65.
163. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):265–72.
164. Ferreres JR, Moreno A, Marcoval J. [Multiple primary melanoma]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Jun;100(5):414–9.
165. Coups EJ, Manne SL, Stapleton JL, Tatum KL, Goydos JS. Skin self-examination behaviors among individuals diagnosed with melanoma. *Melanoma Res*. 2016 Feb;26(1):71–6.
166. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF. Detection of second primary cutaneous melanomas. *Eur J Surg Oncol*. 2008 May;34(5):587–92.



167. Rueth NM, Cromwell KD, Cormier JN. Long-term follow-up for melanoma patients: is there any evidence of a benefit? *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Apr;24(2):359–77.
168. Vecchiato A, Pasquali S, Menin C, Montesco MC, Alaibac M, Mocellin S, et al. Histopathological characteristics of subsequent melanomas in patients with multiple primary melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28(1):58–64.
169. de Giorgi V, Rossari S, Papi F, Gori A, Alfaioli B, Grazzini M, et al. Multiple primary melanoma: the impact of atypical naevi and follow up. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1319–22.
170. Murali R, Goumas C, Krickler A, From L, Busam KJ, Begg CB, et al. Clinicopathologic features of incident and subsequent tumors in patients with multiple primary cutaneous melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):1024–33.
171. Savoia P, Osella-Abate S, Deboli T, Marengo F, Stroppiana E, Novelli M, et al. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-year single-institution study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jul;26(7):882–8.
172. van der Leest RJT, Liu L, Coebergh JWW, Neumann H a. M, Mooi WJ, Nijsten T, et al. Risk of second primary in situ and invasive melanoma in a Dutch population-based cohort: 1989-2008. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1321–30.
173. Moore MM, Geller AC, Warton EM, Schwalbe J, Asgari MM. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):630–6.
174. Mitchell JK, Leslie KS. Melanoma death prevention: moving away from the sun. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):e169-175.



175. Stratigos AJ, Katsambas AD. The value of screening in melanoma. *Clin Dermatol*. 2009 Feb;27(1):10–25.
176. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZM, Sanchez Negron FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):777-797-799.
177. Menzies SW. Cutaneous melanoma: making a clinical diagnosis, present and future. *Dermatol Ther*. 2006 Feb;19(1):32–9.
178. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol*. 2009 Feb;27(1):35–45.
179. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):719-735-738.
180. Lallas A, Apalla Z, Chaidemenos G. New trends in dermoscopy to minimize the risk of missing melanoma. *J Skin Cancer*. 2012;2012:820474.
181. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985 Jun;35(3):130–51.
182. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2771–6.
183. Pizzichetta MA, Kittler H, Stanganelli I, Ghigliotti G, Corradin MT, Rubegni P, et al. Dermoscopic diagnosis of amelanotic/hypomelanotic melanoma. *Br J Dermatol*. 2016 Sep 28;
184. Maley A, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: preoperative tumor diameter in a general dermatology outpatient setting. *Dermatol Surg*. 2014 Apr;40(4):446–54.

185. Goldsmith SM, Solomon AR. *A series of melanomas smaller than 4 mm and implications for the ABCDE rule. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):929–34.
186. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RA. *An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol.* 1994 Jan;130(1):48–50.
187. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. *First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. Arch Dermatol.* 2005 Apr;141(4):434–8.
188. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, et al. *The “ugly duckling” sign: agreement between observers. Arch Dermatol.* 2008 Jan;144(1):58–64.
189. McWhirter JE, Hoffman-Goetz L. *Visual images for patient skin self-examination and melanoma detection: a systematic review of published studies. J Am Acad Dermatol.* 2013 Jul;69(1):47–55.
190. Marghoob AA. *Atlas of dermoscopy. London: Informa Health Care; 2010.*
191. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. *Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159–65.
192. Menzies SW, Zalaudek I. *Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. Arch Dermatol.* 2006 Sep;142(9):1211–2.
193. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, et al. *Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. Arch Dermatol.* 2008 Apr;144(4):509–13.
194. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. *Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma?*

- Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. Arch Dermatol. 2001 Oct;137(10):1343–50.*
195. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. *Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(3):669–76.*
  196. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, et al. *Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):683–9.*
  197. Herschorn A. *Dermoscopy for melanoma detection in family practice. Can Fam Physician. 2012 Jul;58(7):740–5, e372-378.*
  198. Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. *Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1270–7.*
  199. Engasser HC, Warshaw EM. *Dermatoscopy use by US dermatologists: a cross-sectional survey. J Am Acad Dermatol. 2010 Sep;63(3):412–9, 419-2.*
  200. Forsea AM, Tschandl P, Del Marmol V, Zalaudek I, Soyer HP, Eurodermoscopy Working Group, et al. *Factors driving the use of dermoscopy in Europe: a pan-European survey. Br J Dermatol. 2016;175(6):1329–37.*
  201. Bourne P, Rosendahl C, Keir J, Cameron A. *BLINCK-A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings. Dermatol Pract Concept. 2012 Apr;2(2):202a12.*
  202. Gereli MC, Onsun N, Atilganoglu U, Demirkesen C. *Comparison of two dermoscopic techniques in the diagnosis of clinically atypical pigmented skin lesions and melanoma: seven-point and three-point checklists. Int J Dermatol. 2010 Jan;49(1):33–8.*

203. *Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology. 2004;208(1):27–31.*
204. *Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol. 1998 Dec;134(12):1563–70.*
205. *Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol. 1996 Oct;132(10):1178–82.*
206. *Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. Melanoma Res. 1996 Feb;6(1):55–62.*
207. *Lucas CR, Sanders LL, Murray JC, Myers SA, Hall RP, Grichnik JM. Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features and growth. J Am Acad Dermatol. 2003 May;48(5):663–71.*
208. *Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2008 Apr;144(4):502–6.*
209. *Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D. Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. Dermatol Surg. 2010 Jul;36(7):1087–98.*
210. *Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. J Am Acad Dermatol. 2000 Sep;43(3):467–76.*

211. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):49–56.
212. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms K-M, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006 May;126(5):980–5.
213. Rice ZP, Weiss FJ, DeLong LK, Curiel-Lewandrowski C, Chen SC. Utilization and rationale for the implementation of total body (digital) photography as an adjunct screening measure for melanoma. *Melanoma Res*. 2010 Oct;20(5):417–21.
214. Halpern AC, Marghoob AA, Bialoglow TW, Witmer W, Slue W. Standardized positioning of patients (poses) for whole body cutaneous photography. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):593–8.
215. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust*. 1997 Aug 18;167(4):191–4.
216. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):706–14.
217. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jan;50(1):15–20.
218. Oliveria SA, Chau D, Christos PJ, Charles CA, Mushlin AI, Halpern AC. Diagnostic accuracy of patients in performing skin self-examination and the impact of photography. *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):57–62.
219. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and

- dermoscopy in patients at high risk for melanoma. Arch Dermatol. 2005 Aug;141(8):998–1006.*
220. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg.* 2007 Oct;33(10):1198-1206-1206.
  221. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):e17-27.
  222. Rademaker M, Oakley A. Digital monitoring by whole body photography and sequential digital dermoscopy detects thinner melanomas. *J Prim Health Care.* 2010 Dec 1;2(4):268–72.
  223. Perier-Muzet M, Thomas L, Dalle S. Safety and management of new primary melanomas during receipt of BRAF inhibitors. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 1;32(28):3202.
  224. Perier-Muzet M, Thomas L, Poulalhon N, Debarbieux S, Bringuier P-P, Duru G, et al. Melanoma patients under vemurafenib: prospective follow-up of melanocytic lesions by digital dermoscopy. *J Invest Dermatol.* 2014 May;134(5):1351–8.
  225. Yagerman S, Flores E, Busam K, Lacouture M, Marghoob AA. Overview photography and short-term mole monitoring in patients taking a BRAF inhibitor. *JAMA Dermatol.* 2014 Sep;150(9):1010–1.
  226. Zimmer L, Haydu LE, Menzies AM, Scolyer RA, Kefford RF, Thompson JF, et al. Reply to M. Perier-Muzet et al. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 1;32(28):3203.
  227. Gamo R, Pampín A, Floristán U. Reflectance Confocal Microscopy in Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Dec;107(10):830–5.

228. Wolf JA, Moreau JF, Akilov O, Patton T, English JC, Ho J, et al. Diagnostic inaccuracy of smartphone applications for melanoma detection. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr;149(4):422–6.
229. Federman DG, Kirsner RS, Viola KV. Skin cancer screening and primary prevention: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013 Dec;31(6):666–70.
230. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jan;76(1):129–139.e10.
231. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):611.e1-611.e10; quiz 621-622.
232. Bordoni A, Leoni-Parvex S, Peverelli S, Mazzola P, Mazzucchelli L, Spitale A. Opportunistic screening strategy for cutaneous melanoma does not change the incidence of nodular and thick lesions nor reduce mortality: a population-based descriptive study in the European region with the highest incidence. *Melanoma Res.* 2013 Oct;23(5):402–7.
233. Collins M-KM, Secrest AM, Ferris LK. Screening for melanoma. *Melanoma Res.* 2014 Oct;24(5):428–36.
234. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2013 Apr;63(2):88–105.
235. Terushkin V, Halpern AC. Melanoma early detection. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Jun;23(3):481–500, viii.



236. Grange F, Woronoff AS, Bera R, Colomb M, Lavole B, Fournier E, et al. *Efficacy of a general practitioner training campaign for early detection of melanoma in France. Br J Dermatol.* 2014 Jan;170(1):123–9.
237. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, et al. *Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA.* 2016 Jul 26;316(4):429–35.
238. Coups EJ, Geller AC, Weinstock MA, Heckman CJ, Manne SL. *Prevalence and correlates of skin cancer screening among middle-aged and older white adults in the United States. Am J Med.* 2010 May;123(5):439–45.
239. Hajdarevic S, Schmitt-Egenolf M, Brulin C, Sundbom E, Hörnsten A. *Malignant melanoma: gender patterns in care seeking for suspect marks. J Clin Nurs.* 2011 Sep;20(17–18):2676–84.
240. Andrulonis R, Secrest AM, McGuire ST, Geskin LJ, Ferris LK. *The influence of age and sex on reasons for seeking and expected benefits of skin cancer screening. Arch Dermatol.* 2010 Oct;146(10):1097–102.
241. Oliveria SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA, Halpern AC. *Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists: barriers and facilitating factors. Arch Dermatol.* 2011 Jan;147(1):39–44.
242. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. *Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb;66(2):201–11.
243. Schneider JS, Moore DH, Mendelsohn ML. *Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):741–9.
244. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, et al. *Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany--an observational study on incidence trends in*



- regions with and without population-based screening. Br J Cancer. 2012 Feb 28;106(5):970–4.*
245. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer. 2012 Nov 1;118(21):5395–402.*
246. Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int. 2015 Sep 18;112(38):629–34.*
247. Stang A, Jöckel K-H. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer. 2016 Feb 1;122(3):432–7.*
248. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol. 2014 Jan;134(1):43–50.*
249. Eisemann N, Waldmann A, Garbe C, Katalinic A. Development of a microsimulation of melanoma mortality for evaluating the effectiveness of population-based skin cancer screening. *Med Decis Making. 2015 Feb;35(2):243–54.*
250. De Giorgi V, Grazzini M, Rossari S, Gori A, Papi F, Scarfi F, et al. Is skin self-examination for cutaneous melanoma detection still adequate? A retrospective study. *Dermatology. 2012;225(1):31–6.*
251. Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, Layton CJ, Brooks KR, Geller AC. Melanoma in middle-aged and older men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness. *Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):397–404.*
252. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer. 2010 Jan 15;126(2):450–8.*

253. Kantor J, Kantor DE. Routine dermatologist-performed full-body skin examination and early melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2009 Aug;145(8):873–6.
254. Kovalyshyn I, Dusza SW, Siamas K, Halpern AC, Argenziano G, Marghoob AA. The impact of physician screening on melanoma detection. *Arch Dermatol*. 2011 Nov;147(11):1269–75.
255. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3725–34.
256. Pollitt RA, Clarke CA, Shema SJ, Swetter SM. California Medicaid enrollment and melanoma stage at diagnosis: a population-based study. *Am J Prev Med*. 2008 Jul;35(1):7–13.
257. Ward EM, Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo K. The association of insurance and stage at diagnosis among patients aged 55 to 74 years in the national cancer database. *Cancer J Sudbury Mass*. 2010 Dec;16(6):614–21.
258. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Blum A, Braun RP, Cabo H, et al. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. *Dermatol Clin*. 2013 Oct;31(4):525–534, vii.
259. Durbec F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hédelin G, et al. The role of circumstances of diagnosis and access to dermatological care in early diagnosis of cutaneous melanoma: a population-based study in France. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):240–6.
260. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJT, de Vries E, Nagore E, Bulliard J-L, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167 Suppl 2:99–104.

261. Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Bakos RM, Bergman W, Blum A, et al. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):212–9.
262. Goodson AG, Florell SR, Boucher KM, Grossman D. A decade of melanomas: identification of factors associated with delayed detection in an academic group practice. *Dermatol Surg*. 2011 Nov;37(11):1620–30.
263. Shore RN, Shore P, Monahan NM, Sundeen J. Serial screening for melanoma: measures and strategies that have consistently achieved early detection and cure. *J Drugs Dermatol*. 2011 Mar;10(3):244–52.
264. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):33–47.
265. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin*. 2013 Oct;31(4):565–577, viii.
266. Carli P, Nardini P, Crocetti E, De Giorgi V, Giannotti B. Frequency and characteristics of melanomas missed at a pigmented lesion clinic: a registry-based study. *Melanoma Res*. 2004 Oct;14(5):403–7.
267. Lipworth AD, Park JM, Trefrey BL, Rubin KM, Geller AC, Sober AJ, et al. Urgent access to a specialty care melanoma clinic is associated with a higher rate of melanoma detection. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1060–7.
268. Carli P, Ghigliotti G, Gnone M, Chiarugi A, Crocetti E, Astorino S, et al. Baseline factors influencing decisions on digital follow-up of melanocytic lesions in daily practice: an Italian multicenter survey. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2):256–62.
269. Salerni G, Terán T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jul;27(7):805–14.

270. McGuire ST, Secrest AM, Andrulonis R, Ferris LK. Surveillance of patients for early detection of melanoma: patterns in dermatologist vs patient discovery. *Arch Dermatol*. 2011 Jun;147(6):673–8.
271. Al-Shakhli H, Harcourt D, Kenealy J. Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2006;59(5):479–86.
272. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC, Wolf LL, Gilchrest BA, et al. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol*. 2007 Jan;143(1):21–8.
273. Azzarello LM, Jacobsen PB. Factors influencing participation in cutaneous screening among individuals with a family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Mar;56(3):398–406.
274. Geller AC, Swetter SM, Oliveria S, Dusza S, Halpern AC. Reducing mortality in individuals at high risk for advanced melanoma through education and screening. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S87-94.
275. Conejo-Mir JS. Campanas de prevención del melanoma. *Piel*. 2002;17(10):457–465.
276. Fernández-Canedo I, Rivas-Ruiz F, Fúnez-Liébana R, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M. Epidemiología del melanoma en una población multicultural mediterránea. *Piel*. 2014 Aug;29(7):401–5.
277. Arranz-Sánchez DM, Pizarro A, Valencia-Delfa JL, Villeta-López M, González-Beato MJ, Mayor-Arenal M, et al. [Clinical-pathological features of cutaneous melanomas diagnosed in a Mediterranean tertiary hospital between 1990 and 2004: a comparison between sexes and age groups and analysis of longterm outcomes]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Aug;100(6):476–85.
278. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI. Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a

- tertiary hospital on the Mediterranean coast. Actas Dermosifiliogr.* 2008 Aug;99(6):464–8.
279. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R, Márquez-Rodas I, Parra-Blanco V, Escat-Cortés JL. Epidemiological changes in cutaneous melanoma: retrospective study of 969 cases (1996-2010). *Rev Clin Esp.* 2013 Mar;213(2):81–7.
280. Geller AC, Koh HK, Miller DR, Clapp RW, Mercer MB, Lew RA. Use of health services before the diagnosis of melanoma: implications for early detection and screening. *J Gen Intern Med.* 1992 Apr;7(2):154–7.
281. Wallingford SC, Alston RD, Birch JM, Green AC. Increases in invasive melanoma in England, 1979-2006, by anatomical site. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):859–64.
282. Haenssle HA, Hoffmann S, Holzkamp R, Samhaber K, Lockmann A, Fliesser M, et al. Melanoma thickness: the role of patients' characteristics, risk indicators and patterns of diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015 Jan;29(1):102–8.
283. Marcos-Gragera R. ¿Está aumentando el cáncer cutáneo en nuestro país? *Piel.* 2012 Jun;27(6):295–9.
284. Swetter SM, Layton CJ, Johnson TM, Brooks KR, Miller DR, Geller AC. Gender differences in melanoma awareness and detection practices between middle-aged and older men with melanoma and their female spouses. *Arch Dermatol.* 2009 Apr;145(4):488–90.
285. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol.* 2003 May;139(5):607–12.
286. Halpern AC, Marchetti MA, Marghoob AA. Melanoma surveillance in “high-risk” individuals. *JAMA Dermatol.* 2014 Aug;150(8):815–6.

287. *Doherty VR. Why are there delays in patients presenting with melanoma? Br J Dermatol. 1999 Nov;141(5):780–2.*
288. *Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Self-detected cutaneous melanomas in Italian patients. Clin Exp Dermatol. 2004 Nov;29(6):593–6.*
289. *Cheng MY, Moreau JF, McGuire ST, Ho J, Ferris LK. Melanoma depth in patients with an established dermatologist. J Am Acad Dermatol. 2014 May;70(5):841–6.*
290. *Robinson JK, Mallett KA, Turrisi R, Stapleton J. Engaging patients and their partners in preventive health behaviors: the physician factor. Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):469–73.*
291. *Hultgren BA, Turrisi R, Mallett KA, Ackerman S, Robinson JK. Influence of Quality of Relationship Between Patient With Melanoma and Partner on Partner-Assisted Skin Examination Education: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2016 Feb;152(2):184–90.*
292. *Robinson JK, Turrisi R, Stapleton J. Examination of mediating variables in a partner assistance intervention designed to increase performance of skin self-examination. J Am Acad Dermatol. 2007 Mar;56(3):391–7.*
293. *Boone SL, Stapleton J, Turrisi R, Ortiz S, Robinson JK, Mallett KA. Thoroughness of skin examination by melanoma patients: influence of age, sex and partner. Australas J Dermatol. 2009 Aug;50(3):176–80.*
294. *Geller AC, Johnson TM, Miller DR, Brooks KR, Layton CJ, Swetter SM. Factors associated with physician discovery of early melanoma in middle-aged and older men. Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):409–14.*
295. *Sondak VK, Glass LF, Geller AC. Risk-stratified screening for detection of melanoma. JAMA. 2015 Feb 10;313(6):616–7.*

296. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1356–64.
297. Janda M, Youl P, Neale R, Aitken J, Whiteman D, Gordon L, et al. Clinical skin examination outcomes after a video-based behavioral intervention: analysis from a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014 Apr;150(4):372–9.
298. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913–21.
299. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):338–43.
300. Bystryń J-C. Increasing ratio of thin to thick melanoma lesions: pathogenesis and early detection of this cancer. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):804; author reply 804-805.
301. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jun;28(3):281–6.
302. Leigh IM. Progress in skin cancer: the U.K. experience. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):443–5.
303. Higgins HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):181–90, NaN-192.
304. Helvind NM, Hölmich LR, Smith S, Glud M, Andersen KK, Dalton SO, et al. Incidence of In Situ and Invasive Melanoma in Denmark From 1985 Through 2012: A National Database Study of 24,059 Melanoma Cases. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1087–95.



305. Vilar-Coromina N, Vilar-Coromina N, Vilardell L, Cano A, Marcos-Gragera R, Marcos-Gragera R. [Rapid increase in incidence of melanoma in situ in Girona (Spain), 1994-2005. Effectiveness of public education campaigns about early diagnosis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Jul;101(6):561–3.
306. Kittler H. Early recognition at last. *Arch Dermatol*. 2008 Apr;144(4):533–4.
307. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol*. 2006 Sep;142(9):1113–9.
308. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):258–63.
309. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma: long-term survival data from New South Wales Central Cancer Registry and the Sydney Melanoma Unit. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1223–31.
310. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1462–7.
311. Whiteman DC, Baade PD, Olsen CM. More people die from thin melanomas ( $\leq 1$  mm) than from thick melanomas ( $> 4$  mm) in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr;135(4):1190–3.
312. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, Mariani L, Patuzzo R, Ruggeri R, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2479–85.
313. Bax MJ, Johnson TM, Harms PW, Schwartz JL, Zhao L, Fullen DR, et al. Detection of Occult Invasion in Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1201–8.



314. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Ríos-Martín JJ, Ruiz-Villaverde R, de-Troya M, Sanz-Trelles A, et al. The role of accessibility policies and other determinants of health care provision in the initial prognosis of malignant melanoma: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):507–15.
315. Claeson M, Hallberg S, Holmström P, Wennberg A-M, Gonzalez H, Paoli J. Modelling the Future: System Dynamics in the Cutaneous Malignant Melanoma Care Pathway. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):181–5.
316. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: a nationwide population-based study in Sweden. *Eur J Cancer*. 2013 Aug;49(12):2705–16.
317. Detrixhe A, Libon F, Mansuy M, Nikkels-Tassoudji N, Rorive A, Arrese JE, et al. Melanoma masquerading as nonmelanocytic lesions. *Melanoma Res*. 2016 Dec;26(6):631–4.
318. Chen SC, Bravata DM, Weil E, Olkin I. A comparison of dermatologists' and primary care physicians' accuracy in diagnosing melanoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2001 Dec;137(12):1627–34.
319. Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L, Naeyaert JM. Diagnostic ability of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jun;44(6):979–86.
320. Avilés JA, Lázaro P. [Prognosis for cutaneous melanoma according to surgical department: comparative study at a tertiary care hospital]. *Actas Dermosifiliogr*. 2006 May;97(4):247–52.
321. Marghoob AA, Terushkin V, Dusza SW, Busam K, Scope A. Dermatologists, general practitioners, and the best method to biopsy suspect melanocytic neoplasms. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):325–8.

322. *Lipsker D. Growth rate, early detection, and prevention of melanoma: melanoma epidemiology revisited and future challenges. Arch Dermatol. 2006 Dec;142(12):1638–40.*
323. *Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G. Fast-growing and slow-growing melanomas. Arch Dermatol. 2007 Jun;143(6):802-803-804.*
324. *Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. J Am Acad Dermatol. 2005 Sep;53(3):393–406.*
325. *Aneja S, Aneja S, Bordeaux JS. Association of increased dermatologist density with lower melanoma mortality. Arch Dermatol. 2012 Feb;148(2):174–8.*
326. *Pennie ML, Soon SL, Risser JB, Veledar E, Culler SD, Chen SC. Melanoma outcomes for Medicare patients: association of stage and survival with detection by a dermatologist vs a nondermatologist. Arch Dermatol. 2007 Apr;143(4):488–94.*
327. *Marghoob AA, Halpern AC. Biopsy rates in patients with and without total body photography. J Am Acad Dermatol. 2008 May;58(5):894–5.*
328. *Pizarro Á. ¿En qué casos debemos ofrecer un seguimiento con dermatoscopia digital? Piel. 2014 Jun;29(6):333–5.*
329. *Blum A, Brand CU, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Stroebel W, Rassner G, et al. Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. Br J Dermatol. 1999 Nov;141(5):783–7.*
330. *Youl PH, Raasch BA, Janda M, Aitken JF. The effect of an educational programme to improve the skills of general practitioners in diagnosing melanocytic/pigmented lesions. Clin Exp Dermatol. 2007 Jul;32(4):365–70.*

- 331. van Rijsingen MCJ, Hanssen SCA, Groenewoud JMM, van der Wilt GJ, Gerritsen M-JP. Referrals by general practitioners for suspicious skin lesions: the urgency of training. *Acta Derm Venereol.* 2014 Mar;94(2):138–41.
- 332. Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK, Johnson TM. Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristics, and patient characteristics. *Cancer.* 2002 Oct 1;95(7):1562–8.
- 333. Haimovic A, Hamilton HK, Tay S, Stein JA, Polsky D. Association between thin melanomas and atypical nevi in middle-aged and older men possibly attributable to heightened patient awareness. *Arch Dermatol.* 2009 Dec;145(12):1457–8.
- 334. Terushkin V, Warycha M, Levy M, Kopf AW, Cohen DE, Polsky D. Analysis of the benign to malignant ratio of lesions biopsied by a general dermatologist before and after the adoption of dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2010 Mar;146(3):343–4.
- 335. Goulart JM, Malvehy J, Puig S, Martin G, Marghoob AA. Dermoscopy in skin self-examination: A useful tool for select patients. *Arch Dermatol.* 2011 Jan;147(1):53–8.
- 336. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the “dermoscopy era”: a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol.* 2004 Apr;150(4):687–92.
- 337. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1877–82.
- 338. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the family physician. *Am Fam Physician.* 2013 Oct 1;88(7):441–50.

339. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol*. 2005 Feb;141(2):155–60.
340. Marks R. Comparison of melanocytic naevi with photographs, a recommended method. *Br J Dermatol*. 2003 Feb;148(2):365.
341. Shenoy R, Molenda MA, Mostow EN. The introduction of skin self-photography as a supplement to skin self-examination for the detection of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):e15.
342. Secker LJ, Bergman W, Kukutsch NA. Total Body Photography as an Aid to Skin Self-examination: A Patient's Perspective. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):186–90.
343. Manahan MN, Soyer HP, Loeschler LJ, Horsham C, Vagenas D, Whiteman DC, et al. A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):1072–80.
344. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant J-Y, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1251–5.
345. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):54–9.
346. Kittler H, Binder M. Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. *Arch Dermatol*. 2001 Dec;137(12):1590–5.
347. Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupperecht R, Abuzahra F, Junghans V, et al. Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Apr;13(2):133–8.

- 348. Argenziano G. *The impact of dermoscopy on the management of pigmented skin lesions: the role of follow-up. J Am Acad Dermatol. 2005 Jan;52(1):178; author reply 179-180.*
- 349. Buhl T, Hansen-Hagge C, Korpas B, Kaune KM, Haas E, Rosenberger A, et al. *Integrating static and dynamic features of melanoma: the DynaMel algorithm. J Am Acad Dermatol. 2012 Jan;66(1):27–36.*
- 350. Carli P. *Identification of incipient tumors by means of sequential dermoscopy imaging: a new way to inflate the “epidemic” of melanoma? Arch Dermatol. 2007 Jun;143(6):805; author reply 805-806.*
- 351. Carli P, De Giorgi V, Betti R, Vergani R, Catricala C, Mariani G, et al. *Relationship between cause of referral and diagnostic outcome in pigmented lesion clinics: a multicentre survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma (GIPMe). Melanoma Res. 2003 Apr;13(2):207–11.*
- 352. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. *Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. Arch Dermatol. 2010 Mar;146(3):257–64.*
- 353. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. *Defining the patient at high risk for melanoma. Int J Dermatol. 2010 Apr;49(4):362–76.*
- 354. Echeverría B, Bulliard J-L, Guillén C, Nagore E. *Indicators for the total number of melanocytic naevi: an adjunct for screening campaigns. Observational study on 292 patients. Br J Dermatol. 2014 Jan;170(1):144–9.*
- 355. Fiessler C, Pfahlberg A, Li J, Uter W, Gefeller O. *Accuracy and reliability of naevus self-counts. Melanoma Res. 2014 Dec;24(6):611–6.*
- 356. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. *Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. Arch Dermatol. 2006 Dec;142(12):1551–8.*

357. Fava P, Atrua C, Chiarugi A, Crocetti E, Pimpinelli N, Fagnoli MC, et al. Differences in clinicopathological features and distribution of risk factors in Italian melanoma patients. *Dermatology*. 2015;230(3):256–62.
358. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, et al. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1691–8.
359. Roosta N, Wong MK, Woodley DT, Norris Comprehensive Cancer Center Melanoma Working Group. Utilizing hairdressers for early detection of head and neck melanoma: an untapped resource. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):687–8.
360. Ramcharan M, Evans MW, Ndetan H, Beddard J. Knowledge, perceptions, and practices of chiropractic interns in the early detection of atypical moles. *J Chiropr Med*. 2011 Jun;10(2):77–85.
361. Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatol Surg*. 2007 Oct;33(10):1262–73.
362. Stolz W, Schiffner R, Pillet L, Vogt T, Harms H, Schindewolf T, et al. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions with the use of a computerized acquisition and surveillance unit with a skin surface microscopic television camera. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Aug;35(2 Pt 1):202–7.
363. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):836–45.
364. Bauer J, Blum A, Strohäcker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2005 Jan;152(1):87–92.

365. Braun RP, Lemonnier E, Guilloid J, Skaria A, Salomon D, Saurat JH. Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma Res.* 1998 Oct;8(5):431–7.
366. Lallas A, Longo C, Moscarella E, Lombardi M, Specchio F, Raucci M, et al. Reasons for excision of skin tumors: a one-year prospective study in a tertiary skin cancer unit. *Dermatology.* 2015;230(4):340–6.
367. Menzies SW, Stevenson ML, Altamura D, Byth K. Variables predicting change in benign melanocytic nevi undergoing short-term dermoscopic imaging. *Arch Dermatol.* 2011 Jun;147(6):655–9.
368. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2000 Mar;136(3):316–20.
369. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011 Jun;147(6):663–70.
370. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2001 Dec;137(12):1583–9.
371. Malvehy J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol.* 2002 Jun;20(3):297–304.
372. Dengel LT, Petroni GR, Judge J, Chen D, Acton ST, Schroen AT, et al. Total body photography for skin cancer screening. *Int J Dermatol.* 2015 Nov;54(11):1250–4.
373. Moyer MS, King SMC, Rice ZP, DeLong LK, Seidler AM, Veledar E, et al. Effects of total-body digital photography on cancer worry in patients with atypical mole syndrome. *JAMA Dermatol.* 2015 Feb;151(2):137–43.



374. Hay JL. Worry about developing melanoma in the pigmented lesion clinic: does it warrant a solution? *JAMA Dermatol.* 2015 Feb;151(2):128–9.
375. Lakdawala N, Fontanella D, Grant-Kels JM. Ethical considerations in dermatologic photography. *Clin Dermatol.* 2012 Oct;30(5):486–91.
376. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, et al. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Oct;108(10).
377. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho K, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol.* 2014 Aug;150(8):819–27.
378. Kovalyshyn I, Dusza SW, Siamas K, Halpern AC, Argenziano G, Marghoob AA. The impact of physician screening on melanoma detection. *Arch Dermatol.* 2011 Nov;147(11):1269–75.
379. Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):778–86.
380. Salerni G, Terán T, Alonso C, Fernández-Bussy R. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concept.* 2014 Oct;4(4):39–46.
381. Fikrle T, Pizinger K, Szakos H, Panznerova P, Divisova B, Pavel S. Digital dermatoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Feb;27(2):180–6.
382. Moscarella E, Tion I, Zalaudek I, Lallas A, Kyrgidis A, Longo C, et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting



- melanoma in patients with multiple atypical nevi. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb;31(2):247–51.*
383. *Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. Arch Dermatol. 2011 May;147(5):549–55.*
384. *Moscarella E, Pampena R, Kyrgidis A, Tion I, Longo C, Lallas A, et al. Digital dermoscopy monitoring in patients with multiple nevi: How many lesions should we monitor per patient? J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):168–70.*
385. *Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. Br J Dermatol. 2008 Aug;159(2):331–6.*
386. *Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):267–73.*
387. *Gadens GA. Lack of compliance: a challenge for digital dermoscopy follow-up. An Bras Dermatol. 2014 Apr;89(2):242–4.*
388. *Ungureanu L, Senilă S, Dănescu S, Vesa SC, Cosgarea R. Patient compliance: the main drawback in the dermoscopic follow-up of melanocytic lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Mar;30(3):457–8.*
389. *Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. Br J Dermatol. 2003 Jul;149(1):79–86.*
390. *Madigan LM, Treyger G, Kohen LL. Compliance with serial dermoscopic monitoring: An academic perspective. J Am Acad Dermatol. 2016 Dec;75(6):1171–5.*

391. Davis SA, Feldman SR. Using Hawthorne effects to improve adherence in clinical practice: lessons from clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr;149(4):490–1.
392. Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jan;74(1):94–101.
393. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Mann GJ, Morton RL. Cost-Effectiveness of Skin Surveillance Through a Specialized Clinic for Patients at High Risk of Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jan;35(1):63–71.
394. Tromme I, Devleesschauwer B, Beutels P, Richez P, Praet N, Sacré L, et al. Selective use of sequential digital dermoscopy imaging allows a cost reduction in the melanoma detection process: a belgian study of patients with a single or a small number of atypical nevi. *PloS One.* 2014;9(10):e109339.